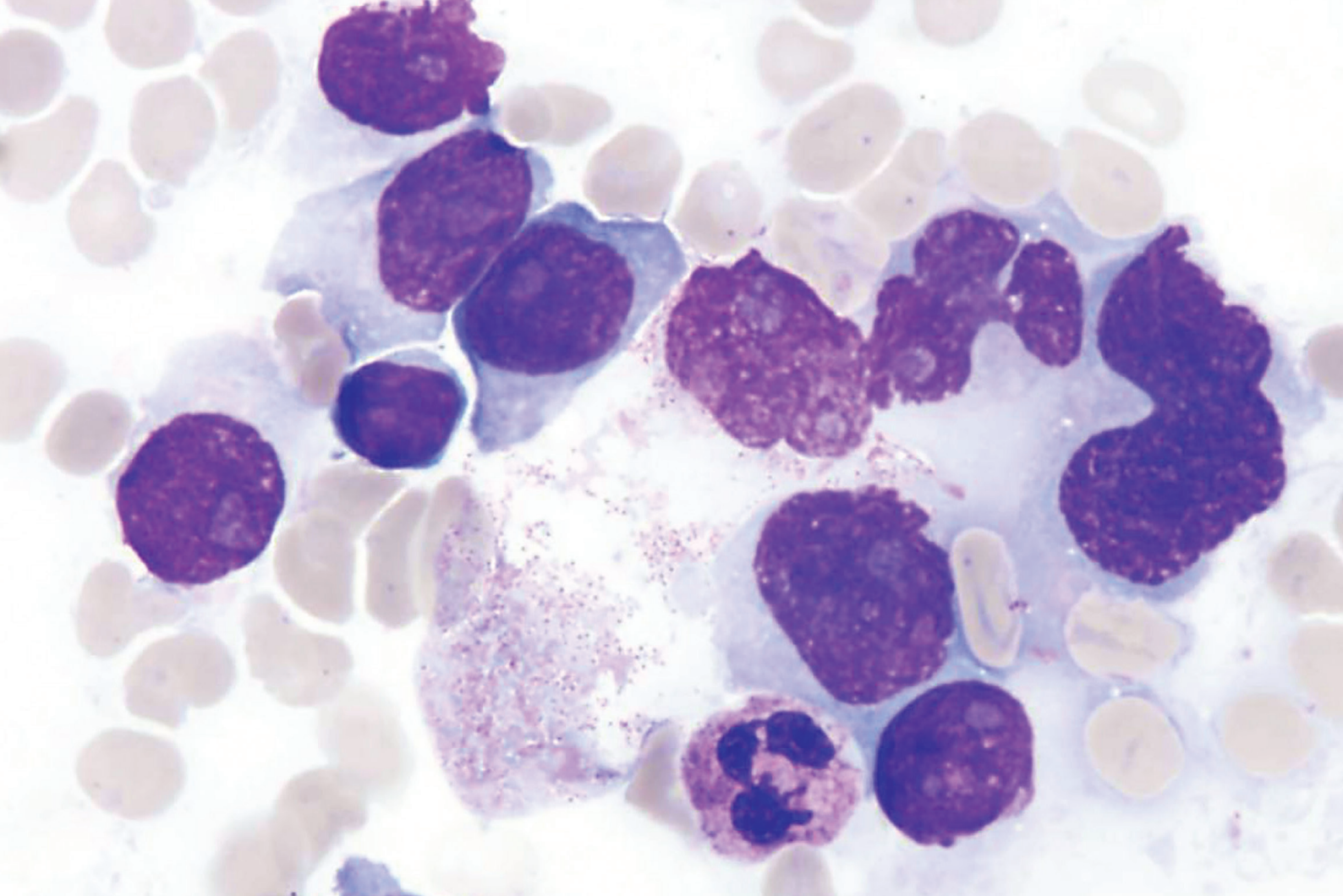




Monoklonální gamapatie

Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman
a kolektiv spoluautorů

PRVNÍ A JEDINÁ SCHVÁLENÁ LÉČBA PACIENTŮ S AL AMYLOIDÓZOU^{1,2}

DARZALEX[®] SC
daratumumab
injekční roztok

Přepište další kapitolu

Přípravek DARZALEX[®] + VCd je první a dosud
jedinou cílenou léčbou významně měnící
klinické výsledky u pacientů s AL amyloidózou.^{1,2}

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DARZALEX

NÁZEV: DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, DARZALEX 1 800 mg injekční roztok. **ÚČINNÁ LÁTKA:** daratumumab. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícími a refrakterními mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. Pouze pro DARZALEX 1 800 mg injekční roztok: v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterních k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii. V kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci. Koncentrát pro infuzní roztok se podává jako intravenózní infuze po naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok). Subkutánní forma není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití speciálních kovaných dávek. Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR - Infusion related reactions) daratumumab je nutno před a po infuzi podat náležitou medikaci. Doporučená dávka přípravku DARZALEX koncentrát pro infuzní roztok je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze. K usnadnění podávání lze první dávku 16 mg/kg předepsanou v 1. týdnu rozdělit do dvou po sobě jdoucích dní, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během 3 až 5 minut. Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) a v monoterapii je každý týden prvníh 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 24. týden a nakonec každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cyklus) je každý týden prvníh 6 týdnů, následně každé 3 týdny 7. – 54. týden a nakonec každé 4 týdny od 55. týdne do progresse nemoci. Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnů, v dalších 8 6týdenních cyklech následuje podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnů. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacím schématu při podávání s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (režim se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) je v rámci indukce týdně prvníh 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 16. týden. Léčbu je třeba ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT. V rámci konsolidace je dávkovací schéma každé 2 týdny po dobu 8 týdnů. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (3týdenní cyklus) je každý týden prvníh 9 týdnů, následně každé 3 týdny 10. – 24. týden a poté každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) je 1 800 mg každý týden prvníh 8 týdnů, každé 2 týdny 9. – 24. týden a každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Reakce související s infuzí (IRR): přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí. Během podávání infuze je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi, dokud příznaky nezmizí. Většina IRR se objevila během první infuze a byla stupně 1-2. Příznaky převážně zahrnovaly nosní kongesci, kašel, podráždění v hrdle, alergickou rinitidu, sípání, pyrexii, bolest na hrudi, pruritus, zimnici, zvracení, nauzeu a hypotenzi. Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipiretiky a kortikosteroidy. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující IRR, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit. K prevenci pozdních IRR mají být všem pacientům po infuzi přípravku Darzalex podány perorální kortikosteroidy. Zvláštní profylaxe respiračních komplikací má být zvažována u pacientů s obstrukčními plícními poruchami v anamnéze; Neutropenie/Trombocytopenie: přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii krevního obrazu. Snižování dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvažována možnost podpurné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů. Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test): daratumumab může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům u pacientové séru. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu. Stanovení pacientovy krevní skupiny ABO a Rh není ovlivněno. Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta a má být zvažována fenotypizace dle místní praxe. Genotypizaci červených krvinek lze provést kdykoli. V případě plánované transfuze je nutná adekvátní komunikace s transfúzním střediskem. Pokud je nutná neodkladná transfuze, je možné podat nezkrácenou ABO/Rh kompatibilní erytrocytní masu. Interference se stanovením kompletní odpovědi: daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunofixací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu. Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progresse onemocnění u některých pacientů s myelomem s IgG kappa proteinem. Je třeba zvážit antivirovou profylaxi jako prevenci reaktive viru herpes zoster. U přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok existuje možnost snížení účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností >120 kg. Léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek. Léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Porucha funkce ledvin: na základě analýzy populační farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování; Porucha funkce jater: na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná; Starší pacienti: úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné; Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena, nejsou dostupné žádné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu a stejně tak se neočekává, že daratumumab ovlivní enzymy metabolizující léky. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem. Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem DARZALEX. Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 20%) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzeu, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anémie, periferní edém, astenie, periferní senzorká neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sepsi, pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plícní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem, ji bilance siní a synkopu. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** 2 klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Při předávkování daratumumabem není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známým a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička – buď s 5 ml koncentrátem (100 mg daratumumabu), nebo s 20 ml koncentrátem (400 mg daratumumabu), nebo s 15 ml injekčního roztoku (1 800 mg daratumumabu). Přípravek DARZALEX je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekční lahvičky + 5 x 20 ml injekční lahvičky). Injekční lahvičky jsou ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtahovacím víčkem. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po naředění má být přípravek ve formě infuzního roztoku použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba při uchování v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin. Injekční lahvička s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok se má vyjmout z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechat ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C). Nepropíchnutou injekční lahvičku se subkutánním roztokem lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabici, aby byla chráněna před světlem. **DŘÍTEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002, EU/1/16/1101/003, EU/1/16/1101/004. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 02/06/2022 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterova náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Obsah

- 4** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Monoklonální gamapatie – úvodní slovo k supplementu
- 7** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.,
 MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., doc. MUDr. Milan Krtička, Ph.D.,
 prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D., MUDr. Gabriela Romanová,
 MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.,
 MUDr. Renata Koukalová, Ph.D., doc. MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc.,
 MUDr. Libor Červinek, Ph.D., MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.
**Plazmocelulární malignity (mnohočetný myelom, solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemie),
 přehled klinických příznaků, diagnostických kritérií a léčby**
- 33** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.,
 prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, Ph.D.,
 doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D., MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.,
 MUDr. Gabriela Romanová, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc., MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.
Monoklonální gamapatie nejistého významu a monoklonální gamapatie klinického významu
- 57** MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.
Nekrobiotický xantogranulom a monoklonální gamapatie
- 61** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.,
 MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D., MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.,
 MUDr. Viera Sandecká, Ph.D., MUDr. Martin Štork, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc.
**Přehled přínosu daratumumabu pro léčbu všech monoklonálních gamapatií, ale i dalších nemocí a vlastní
 zkušenosti s léčbou 74 pacientů daratumumabem, lenalidomidem a dexametazonem**
- 83** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.,
 prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., MUDr. Martin Krejčí, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D., MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.,
 MUDr. Viera Sandecká, Ph.D., MUDr. Martin Štork, Ph.D., MUDr. Gabriela Romanová, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.,
 MUDr. Zdeněk Král, CSc.
**Waldenströмова makroglobulinemie, klinické příznaky, přehled léčebných možností a vlastní zkušenosti
 s léčbou ibrutinibem**
- 101** prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc.
Sociální a psychické vlivy na průběh nemoci

Monoklonální gamapatie – úvodní slovo k supplementu

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

1 Kdo diagnostikuje monoklonální gamapatie?

Do skupiny maligních chorob, které jsou definovány přítomností monoklonálního imunoglobulinu, patří mnohočetný myelom, který je z této skupiny nejčastější chorobou. Další dvě nemoci – Waldenströmova makroglobulinemie a AL-amyloidóza jsou přibližně 10× vzácnější než mnohočetný myelom.

Jedná se tedy jen o tři jednotky, proto by včasná diagnóza neměla být problémem, ale přesto k nám přicházejí pacienti převážně s pokročilou nemocí a s intervalem od prvních příznaků a tedy od počátku bloudění po jednotlivých lékařích do stanovení diagnózy řádově v mnoha měsících, obvykle déle než půl roku. Proč je tomu tak? Vidíme dva důvody:

- První problém je v nízké incidenci a tedy absenci praxe s rozpoznáváním těchto chorob nespecializovanými lékaři. Vzhledem k tomu, že ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 600 případů mnohočetného myelomu a asi 10× méně případů AL-amyloidózy a Waldenströmovy makroglobulinemie, setká se praktický lékař s těmito chorobami v intervalech podstatně delších, než je jeden rok, zatímco diabetiky a hypertoniky má ve své ambulanci denně. Nemůže se proto spoléhat, že mu jeho praxe pomůže tyto nemoci rozpoznat, ale pouze jeho teoretické vědomosti o této skupině nemocí mu mohou pomoci včas tyto tři nemoci rozpoznat. A vědomosti se musí obnovovat, jinak se pomalu vytrácí, jako jiné informace, s nimiž nepracujeme.
- Druhým problémem, kterým si vysvětlujeme pozdní diagnostiku těchto chorob, je jejich vlastnost chameleona. Mnohočetný myelom i další nemoci se každému lékaři ukáží v jiné barvě neboli s jinými příznaky, jak rozvádíme v popisu těchto nemocí.

Mnohočetný myelom, Waldenströmova makroglobulinemie a AL-amyloidóza jsou choroby, které jsou diagnostikovány a léčeny hematologem. Ale k nim jsou tito pacienti posíláni s podezřením na tuto diagnózu, kterou vyslovil někdo jiný. Za kým přijdou pacienti s mnohočetným myelomem poprvé si postěžovat na problémy, které jim tato choroba způsobuje? MUDr. Jan Straub, Ph.D., z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze inicioval a organizoval a organizuje aktivity s cílem zlepšit časně rozpoznávání této nemoci. U všech pacientů léčených na jeho pracovišti vyhodnotil, za kterým lékařem přišli tito pacienti postěžovat si na příznaky nemocí a který lékař jako první nastartoval diagnostický proces. Výsledky této analýzy shrnul ve svých publikacích a přednáškách, z nichž zde uvádíme graf 1.1, za nějž děkujeme Janu Straubovi. Z grafu je vidět, že to nejsou hematologové, za nimiž přicházejí pacienti se stížnostmi na projevy těchto nemocí, ale jsou to převážně praktičtí lékaři, na jejichž znalostech záleží, zda

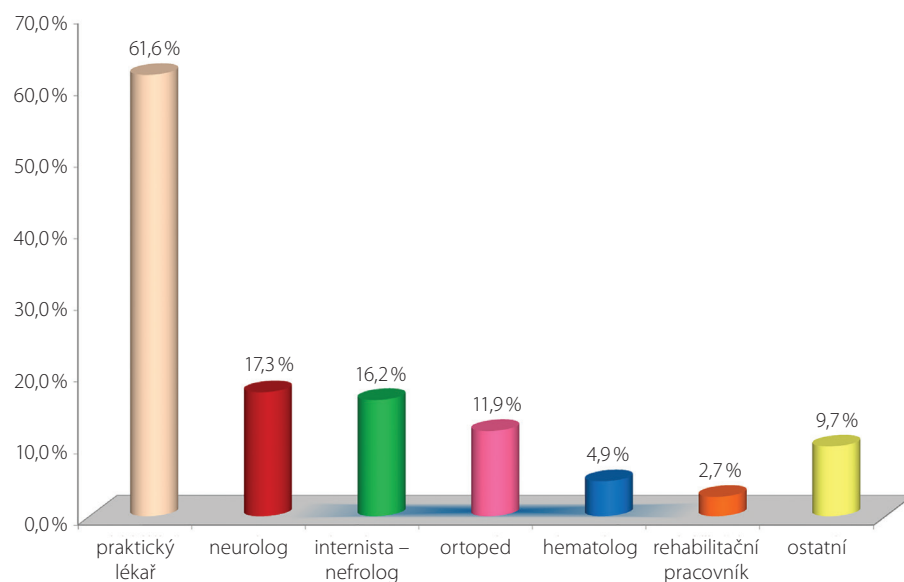
pojmu správné podezření a včas nastartují diagnostický proces (1–13).

Graf ukazuje lékařské odbornosti, na něž se pacient obrátil se svými zdravotními problémy, jejichž příčina byla v mnohočetném myelomu.

Z historie monoklonálních gamapatií

V roce 1961 popsal Jan Costa Waldenström přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u osob bez jakékoliv krevní nemoci a tuto situaci, která se jevila jako neškodná benigní odchylka, pojmenoval „*benign monoclonal gammopathy*“, česky benigní monoklonální gamapatie. V roce 1975 vyšel přeložený Waldenströmův článek v českém časopise (14–17). Z oněch průkopnických dob nelze nezpomenout práci dvou českých hematologů – Jiřího Rádlu a Jiřího Masopusta, kteří použili termínu „idiopatická paraproteinemie“ pro pacienty s průkazem monoklonálního imunoglobulinu a absencí krevní nemoci. Tento termín byl znám tedy již v šedesátých

Graf 1.1 Lékařská odbornost, na níž se pacient obrátil se stížnostmi na své příznaky mnohočetného myelomu



letech minulého stolení v Československé republice (18).

Analýze monoklonálních imunoglobulinů a monoklonální gamapatií se historicky nejvíce věnuje pracoviště Mayo Clinic v USA a nestorem této oblasti medicínského pozvání se stal Robert Kyle (19, 20). Po 12 letech od citovaného popisu benigní gamapatie Janem Waldenströmem zveřejnil v roce 1978 Robert Kyle své zkušenosti se sledováním souboru 241 pacientů s touto benigní gamapatií. V průběhu sledování zjistil, že u části nemocných dochází postupně k transformaci do uvedených maligních chorob. A tak Robert Kyle navrhl změnu termínu z „*benign monoclonal gammopathy*“ na termín „*monoclonal gammopathy of undetermined significance*“ – MGUS, do češtiny překládáme jako monoklonální gamapatie nejistého významu. Slovním spojením „nejistého významu“ Robert Kyle řekl, že zpočátku není jasné, zda tato odchylka zůstane benigní až do smrti pacienta z jiného důvodu, či zda se tato odchylka transformuje do maligní krevní nemoci, která bude i příčinou smrti. Robert Kyle zjistil, že ročně u 1 % pacientů s MGUS dochází k transformaci v maligní onemocnění typu mnohočetný myelom, morbus Waldenström či AL-amyloidóza (21). Termín monoklonální gamapatie nejistého významu byl přijat i do Mezinárodní klasifikace nemocí v její desáté verzi (MKN-10), kde má MGUS kód D472.

Mnohočetný myelom i Waldenströмова makroglobulinemie vznikají transformací z monoklonální gamapatie nejistého významu

Do počátku tohoto tisíciletí se připouštělo, že mnohočetný myelom může vzniknout transformací z monoklonální gamapatie, anebo vznikne de novo v krátké době bez přechodné přítomnosti MGUS. Rozvoj mrazících boxů a uschování vzorku krve od pacientů pro pozdější analýzy však umožnil poznání, že není mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie, kterou by nepředcházela roky před klinickou manifestací přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru, čili MGUS. Mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinemie a AL-amyloidóza nevzniknou v člověku ze dne na den, ale postupně se

vyvíjejí z předstupně, neboli prekancerózy, kterou je takzvaná monoklonální gamapatie nejistého významu. Postupnou evoluci klonálních buněk v buňky maligního hematologického onemocnění popsal podrobně vídeňský hematolog Petr Valent (22).

Nový zastřešující termín monoklonální gamapatie klinického významu

Vývoj jde stále kupředu a stále jsou rozpoznávány nemoci, pro něž před lety neexistoval název. A je to opět kolektiv autorů z Mayo Clinic s Robertem Kylem ve svém středu, kteří v roce 2018 navrhli další nový termín „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“. Bylo to přesně 40 let od vydání publikace navrhuující termín MGUS (23). Termín „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“ byl akceptován Americkou hematologickou společností jako nová užitečná jednotka, a proto se objevil v roce 2020 v edukační knize vydávané vždy u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti. Tuto kapitolu sepsala Angela Dispenzieri, jejíž články vždy vynikají precizností a dobrým edukačním členěním. Lze tedy očekávat, že když je tento termín akceptován hematologickou veřejností v USA, tak jistě bude akceptován i Evropskou hematologickou komunitou (24). Choroby patřící do skupiny „monoklonální gamapatie klinického významu“ mají podobný nále v kostní dřeni, jak vidáme u pacientů s MGUS, tedy nevelkou populaci klonálních

plazmocytů, která nijak neexpanduje, neutlačuje fyziologickou krevtvorbu, takže vlastně tato malá populace v kostní dřeni by sama o sobě nebyla indikací k léčbě. Jenže na rozdíl od MGUS, kdy je sice malá populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni, ale jinak je pacient zcela bez jakýchkoli příznaků, které by MGUS způsoboval, tak pacienti řazení do skupiny „monoclonal gammopathy of clinical significance“ mají velmi různorodá poškození organismu a za toto poškození je zodpovědný monoklonální imunoglobulin produkovaný tímto nevelkým klonem (23, 24). Mnohé z těchto chorob, které autoři z Mayo Clinic řadí do této skupiny, byly rozpoznány teprve v posledním desetiletí. Dříve byly tyto choroby nazývány „nemoci asociované s monoklonálním imunoglobulinem“ a podobně. Nebyla zde jednotná klasifikace. V první publikaci, která vyšla z Mayo Clinic, jsou tyto choroby řazeny dle etiopatogeneze poškození. V dalším článku z Mayo Clinic, který pojednává sice o MGUS, ale uvádí i přehled chorob indikovaných monoklonálním imunoglobulinem dle orgánové lokalizace (25).

V červnu roku 2022 se objevila elektronická publikace s názvem **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours**. V tomto článku, předbíhající vlastní knižní vydání 5. verze WHO klasifikace krevních chorob, jsou plazmocelulární nemoci řazeny do následujících položek. Ponecháme jejich oficiální anglické znění a dáme je do tabulky (26).

Tabulka 1.1 Oficiální názvy chorob patřících do skupiny *Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins* dle 5. edice klasifikace krevních nemocí dle WHO, která v knižní formě by se měla objevit ještě v roce 2022

Monoclonal gammopathies
Cold agglutinin disease (nebylo v předchozí klasifikaci)
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
Monoclonal gammopathy of renal significance (nebylo v přechozí klasifikaci)
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis v přechozí klasifikaci jako primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease v přechozí jako light and heavy chain dep. dis.
Mu heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Alpha heavy chain disease
Plasma cell neoplasms
Plazmocytoma
Plasma cell myeloma
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome
POEMS syndrom
Tempi syndrom
AESOP syndrom

Při pohledu na toto členění monoklonálních gamapatií dle WHO klasifikace (26) vidíme, že termín *Monoclonal gammopathy of clinical significance* se do WHO klasifikace nedostal a do této klasifikace se také nedostala plazmocelulární leukemie. Z pohledu 30 let práce s pacienty s monoklonálními gamapatiemi se jeví členění navržené autory z Mayo Clinic, které bylo akceptováno i v edukační knize ASH 2022 jako přehlednější, a proto se tohoto členění v dalším textu přidržíme. V této WHO klasifikaci není uvedeno hodně chorob, které s monoklonálním imunoglobulinem souvisí.

Cíle naší publikace

V této publikaci jsme se zaměřili na dva cíle. Prvním cílem byly pokroky v léčbě. Léčebně používané monoklonální protilátky zásadně zlepšují výsledky léčby snad všech nemocí, pro něž se používají. V případě mnohočetného myelomu jsme roky napjatě čekali, kdy také pro naše pacienty s mnohočetným myelomem budeme moci používat speciální léčebnou protilátku. Nyní je již tento dlouho očekávaný lék jménem daratumumab zde a my jej podáváme našim pacientům. V posledních dvou až třech letech však značně expandovalo poznání léčebného účinku daratumumabu

nejen pro mnohočetný myelom. Současné informace o tomto léku signalizují, že bude mít podobně široké spektrum využití, jaké má dnes antiCD20 monoklonální protilátka jménem rituximab. Daratumumab výrazně zlepšil výsledky léčby nejen mnohočetného myelomu, jak dokládají naše vlastní výsledky, tak i citované klinické studie, ale také zlepšil výsledky léčby AL amyloidózy a osvědčil se u mnoha chorob ze skupiny „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“.

Ale nové léky máme i pro Waldenströmovu makroglobulinemii. Je to především ibrutinib, který je přínosem pro všechny naše pacienty s časným relapsem této nemoci, jak ilustrujeme popisem našich zkušeností a přehledem léčby této nemoci.

Druhým cílem bylo pokračovat v projektu CRAB a pokusit se pro nespécializované lékaře přehledně a pochopitelně popsat přehled jednotlivých nemocí a jejich diagnostiku včetně poruch patřících do kategorie monoklonální gamapatie klinického významu.

Aby náš text co nej přesněji odrážel realitu, přizvali jsme k jeho tvorbě specialisty z jednotlivých oborů, do jejichž kompetence ty či ony příznaky patří. Na textu věnovaném poškození funkce ledvin monoklonálním

imunoglobulinem se podílela specialistka z oboru nefrologie. Problémy diagnostiky bolestí zad a dalších neurologických projevů monoklonálních gamapatií jsme společně tvořili s neuroložkou. Na popisu kožních projevů monoklonálních gamapatií se podílel dermatolog a koagulační problémy osob s monoklonální gamapatií sepsala specialista na poruchy hemostázy, změny vznikající na očním pozadí popsala oční lékařka. A to, co dělat s patologickým frakturami, psal odborník na kostní chirurgii a traumatologii. V textu o Waldenströmově makroglobulinemii jsme s expertem na laboratorní analýzu imunoglobulinů řešili problémy projevů a diagnostiky kryoglobulinemie.

Každý odborník vidí symptomy monoklonálních gamapatií ze svého úhlu a našim cílem bylo sloučit pohledy jednotlivých specialistů do přehledného edukačního textu. Doufáme, že díky této multioborové spolupráci pomohou odstavce věnované jednotlivým projevům těchto chorob zlepšit diagnostiku a časnější záchyt těchto nemocí. Nakolik se nám tento cíl podařilo dosáhnout, necht' posoudí čtenáři.

Kolektiv autorů

LITERATURA

1. Straub J. Komentář ke článku MUDr. Otakara Ach-Hübnera Jak (ne)přehlédnout myelom. *Practicus*. 2008;7(3):28-29.
2. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom: projekt časně diagnostiky „CRAB“ *Medical Tribune*. 2007;3(28):A4.
3. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – projekt časně diagnostiky CRAB. *Zdravotnické noviny*. 2007;56:4-5.
4. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – časná diagnostika. *Med. praxi*. 2009;6(4):197-199.
5. Straub J, Adam Z, Gregora Z, et al. Projekt CRAB – včasnou diagnostikou mnohočetného myelomu za lepší kvalitu života. *Česká revmatologie*. 2009;17(2):110.
6. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Projekt CRAB – včasnou diagnostikou mnohočetného myelomu za lepší kvalitu života. *Med. praxi*. 2008;5(10):Suppl. B):12-13.
7. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Vyhodnocení projektu časně diagnostiky mnohočetného myelomu – projekt CRAB. Olomouc: Vydavatelství UP: Olomoucké hematologické dny; 2014.
8. Straub J. Mnohočetný myelom – diagnostika a léčba – ka-zuistika. *Acta medica*. 2020;9(15):80-82.
9. Straub J. Včasný záchyt mnohočetného myelomu – Projekt CRAB. *Practicus*. 2017;16(9):8-9.
10. Straub J. Záchyt mnohočetného myelomu může zvý-

- šit obyčejná sedimentace. *Medical Tribune*. 2019;15(7):A4.
11. Straub J, Adam Z, Ščudla V, et al. Doporučení České myelomové skupiny (CMG) pro zajištění časně diagnostiky mnohočetného myelomu v podmínkách ambulantní klinické praxe. *Transfúze a hematologie dnes*. 2008;14(2):93-94.
12. Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Časnou diagnózou mnohočetného myelomu k lepší kvalitě života nemocných. *Česká geriatrická revue*. 2007;5(4):180-201.
13. Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Jak „neprošvihnout“ mnohočetný myelom. *Praktický lékař*. 2009;89(9):535.
14. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect*. 1961;56:211-220.
15. Waldenström J. Die benignen monoklonalen Gammopathien [Benign monoclonal gammopathies]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1983;72(27):919-921.
16. Waldenström JG. Antibody activity of monoclonal immunoglobulins in myeloma, macroglobulinemia and benign gammopathy. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1986;3(3-4):135-40. doi:10.1007/BF02934988.
17. Waldenström JG. Benign a maligní proliferace plazmatických buněk. Klinický obraz vyvolaný nádorovou plazmatickou bunkou [Plasma cell proliferation, benign and malignant. The clinical picture caused by the neoplastic plasma cell (author's transl)]. *Cas Lek Cesk*. 1975;114(34-35):1037-1040.

18. Rádl J, Masopust J. Idiopathische paraproteinämie. *Schweiz Med Wochenschr*. 1964;94:961-965.
19. Kyle RA, Bayrd ED. „Benign“ monoclonal gammopathy: a potentially malignant condition? *Am J Med*. 1966;40:426-428.
20. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Idiopathic Bence Jones proteinuria: a distinct entity? *Am J Med*. 1973;55:222-225.
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med*. 1978;64(5):814-826. doi:10.1016/0002-9343(78)90522-3. PMID: 645746.
22. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Proposed Terminology and Classification of Pre-Malignant Neoplastic Conditions: A Consensus Proposal. *EBioMedicine*. 2017;26:17-24.
23. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
24. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):380-388.
25. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
26. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos A, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-1748.

Plazmocelulární malignity (mnohočetný myelom, solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemie), přehled klinických příznaků, diagnostických kritérií a léčby

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.³, doc. MUDr. Milan Krtička, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.⁵, MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D.⁶, MUDr. Gabriela Romanová⁷, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.⁸, doc. MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.⁹, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.¹⁰, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.¹⁰, doc. MUDr. Veronika Matušková, Ph.D.¹¹, MUDr. Zdeněk Král, CSc.¹, MUDr. Libor Červinek, Ph.D.¹, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Neurologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴Klinika úrazové chirurgie, LF MU a FN Brno

⁵Klinika radiační onkologie – LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, FN u svaté Anny, Brno

⁷Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN Brno

⁸Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

⁹Radiologická klinika, LF MU a FN u svaté Anny, Brno

¹⁰Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

¹¹Oční klinika, LF MU a FN Brno

WHO klasifikace krevních nemocí řadí do skupiny označené termínem plazmocelulární malignity mnohočetný myelom, solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemii. Pro stanovení diagnózy symptomatického mnohočetného myelomu je požadován průkaz $\geq 10\%$ klonálních plazmocytů v kostní dřeni nebo histologický průkaz plazmocytomu plus průkaz jednoho či více symptomů mnohočetného myelomu ze skupiny CRAB (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie nebo osteolytická ložiska), případně dalších znaků charakterizujících aktivní myelom (plazmocytóza kostní dřene $\geq 60\%$, poměr sérového *involved/uninvolved* volného lehkého řetězce (FLC) ≥ 100 (za předpokladu, že *involved* FLC je ≥ 100 mg/l), nebo > 1 fokální ložisko na magnetické rezonanci. Přítomnost cytogenetických změn typu del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, nebo p53 mutace je považována za *high-risk* myelom. Přítomnost jakýchkoliv dvou *high risk* faktorů je někdy nazývána *double-hit* myelom; tři a více rizikových faktorů poté *triple-hit* myelom. V budoucnu budou zřejmě tyto prognostické znaky důležité pro volbu terapie.

V roce 2022 pouze některá pracoviště (například Mayo Clinic) rozdělují pacienty dle těchto cytogenetických znaků do prognostických skupin a modifikují terapii (viz www.msmaart.org).

Solitární plazmocytom je vzácná forma plazmocelulární dyskrázie, která tvoří jednu masu monoklonálních plazmocytů lokalizovanou buď extramedulárně či intraoseálně. Pacienti, u nichž aspirace kostní dřene detekuje malé zmnožení klonální plazmocytů, kteří ale nenaplní ani zdaleka kritéria mnohočetného myelomu, mají vyšší riziko časně progresu do symptomatického myelomu. Před léčbou je vhodné provést pozitronovou emisní tomografii anebo CT či MR zobrazení celého těla, aby nebyla přehlédnuta další ložiska. Již několik desetiletí je léčba založena na kurativní radioterapii, ale je taktéž zkoumán potenciální přínos systémové terapie pro rizikové pacienty, protože radioterapie u solitárních plazmocytů o průměru nad 5 cm často selhává. Primární plazmocelulární leukemie (PCL) má nepříznivou prognózu i v době příchodu nových léků. PCL vyžaduje časnou detekci a zahájení nejúčinnější léčby. Kritéria této nemoci se změnila, starší kritéria vyžadovala $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Současné kritéria, zveřejněná koncem roku 2021, považují za dostačující průkaz $\geq 5\%$ plazmocytů v periferní krvi u pacientů, kteří jinak splňují kritéria myelomu. Přítomnost $\geq 5\%$ cirkulujících plazmocytů v periferní krvi u pacientů s mnohočetným myelom je prognóza stejně nepříznivá jako při přítomnosti $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Proto nově skupina International Myeloma

Working Group definuje PCL přítomností 5 % či více cirkulujících plazmatických buněk detekovatelných při cytologickém hodnocení nátěru periferní krve u pacientů s mnohočetným myelomem.

V textu jsou probrány příznaky, diagnostická kritéria a léčba těchto tří chorob spadajících pod skupinové označení plazmocelulární malignity.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, solitární plazmocytom, plazmocelulární leukemie, daratumumab, transplantace krvetvorné tkáně.

Plasma cell neoplasms, multiple myeloma, solitary plasmacytoma a plasma cell leukemia.

Clinical symptoms, diagnostic criteria and therapy

According the WHO classification of malignant hematologic diseases the group plasma cell neoplasms consists of multiple myeloma, solitary plasmacytoma and plasmocytic leukemia. Diagnosis of multiple myeloma requires $\geq 10\%$ clonal bone marrow plasma cells or a biopsy proven plasmacytoma plus evidence of one or more multiple myeloma defining events (MDE) namely CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, or lytic bone lesions) features felt related to the plasma cell disorder, bone marrow clonal plasmacytosis $\geq 60\%$, serum involved/uninvolved free light chain (FLC) ratio ≥ 100 (provided involved FLC is ≥ 100 mg/L), or >1 focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI). The presence of del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, or p53 mutation is considered high-risk multiple myeloma. Presence of any two high risk factors is considered double-hit myeloma; three or more high risk factors is triple-hit myeloma. Solitary plasmacytoma is an infrequent form of plasma cell dyscrasia that presents as a single mass of monoclonal plasma cells, located either extramedullary or intraosseous. In some patients, a bone marrow aspiration can detect a low monoclonal plasma cell infiltration which indicates a high risk of early progression to an overt myeloma disease. Before treatment initiation, whole body positron emission tomography-computed tomography or magnetic resonance imaging should be performed to exclude the presence of additional malignant lesions. For decades, treatment has been based on radiation, but studies exploring the potential benefit of systemic therapies for high-risk patients are urgently needed, because in solitary plasmacytomas of diameter more the 5 cm is the response to radioterapie often incomplete.

Primary plasma cell leukemia (PCL) has a consistently ominous prognosis, even after progress in the last decades. PCL deserves a prompt identification to start the most effective treatment for this ultra-high-risk disease. The aim of this position paper is to revisit the diagnosis of PCL according to the presence of circulating plasma cells in patients otherwise meeting diagnostic criteria of multiple myeloma. The presence of $\geq 5\%$ circulating plasma cells in patients with MM had a similar adverse prognostic impact as the previously defined PCL by more the 20% circulating plasma cells. Therefore PCL is defined by *International Myeloma Working Group* by the presence of 5% or more circulating plasma cells in peripheral blood smears in patients otherwise diagnosed with symptomatic multiple myeloma.

Diagnostic procedures and criterias are discusse in this paper and even therapy of this disease overviewed.

Key words: multiple myeloma, solitary plasmacytoma, plasma cell leukemia, daratumumab, bone marrow transplantation.

1 Úvod

1.1 Dvacet let České myelomové skupiny

V květnu 2022 oslavila Česká myelomová skupina – CMG na svém setkání v Mikulově 20 let svého trvání. Cílem této skupiny je:

- zlepšovat diagnostiku těchto nemocí a posunovat stanovení diagnózy do časnějších stadií,
- zlepšovat léčbu těchto chorob rychlým zaváděním aktuálně nejlepších léčebných metod,
- zpřístupňování nových léků pacientům v rámci klinických studií,
- organizování a prováděním vlastního výzkumu v tomto oboru.

Při ohlédnutí zpět na projekty vidíme, že CMG již před dvaceti lety zkoumala cestu imunoterapie, tenkrát pomocí vakcinace dendritic-

kými buňkami s monoklonálním imunoglobulinem (1), ale idea imunoterapie mnohočetného myelomu se praktické realizace dočkala až ve třetím desetiletí jednadvacátého století formou CAR-T lymfocytů. Před dvěma desetiletími jsme měli naději, že poznání regulace angiogeneze umožní předpověď léčebné odpovědi, ale tento směr výzkumu (2) nenaplnil naděje v něj vkládané. Při pohledu zpět si uvědomujeme, že jsme byli při používání léků méně svázáni lecky nesmyslnými předpisy současné doby. Když již jsme nějaký lék měli, bylo možné jeho efekt testovat i u nemocí, pro něž nebyl schválený a firmy měly možnosti jejich léky v rámci firemních grantů poskytovat na tyto výzkumy. A tak jsme prokázali, že lenalidomid je účinný u četných dalších velmi vzácných hematologických chorob (3), což později potvrdily i zahraniční studie. CMG stimulovala zavádění nových léků do praxe a speciálně brněnské centrum se zasloužilo o potvrzení dobrého účinku a excelentní

tolerance pomalidomidu a tím přispělo k jeho zavedení do rutinní praxe (4).

V dnešní době formální předpisy mnohdy komplikují léčbu nemocných. V době, kdy bylo klinickými studiemi prokázáno, že léčba daratumumabem je stejně účinná jak při infuzním, tak při podkožním podání, tak máme předpis, že s revlimidem je možno podat daratumumab podkožně, kdežto s jinými léky jen nitrožilně. Přitom logické by bylo ponechat na rozhodnutí lékaře, jakou formu pro konkrétního pacienta upřednostní, když obě jsou stejně účinné.

V následujícím textu definujeme choroby spadající do péče lékařů této skupiny a uvedeme i přehled domácích i zahraničních publikací členů CMG k uvedeným tématům neboli odraz aktivity členů CMG v medicínském odborném tisku. CMG šla cestou výzkumu a cestou zlepšování výsledků léčby mnohočetného myelomu a jak je obvyklé, na počátku cesty nikdy dopředu nevíme, k čemu nás tato přivede.

1.2 Klasifikace plazmocelulárních maligních chorob

Maligní onemocnění, která jsou tvořena expanzí klonálních plazmocytů, lze rozdělit dle lokalizace anebo dle typu monoklonálního imunoglobulinu, jak uvádí Maisnar (5). Z hlediska lokalizace nemoci dle WHO klasifikace krevních nemocí a dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) jsou definovány následující maligní plazmocelulární choroby. Uvádíme jejich názvy i s klasifikačními kódy dle MKN-10:

- mnohočetný myelom (MM), dg C900
- plazmocelulární leukemie (PL), dg C901
- solitární mimokostní, extramedulární plazmocytom (SEP), dg C902
- solitární kostní plazmocytom (SBP), dg C903

Z hlediska typu monoklonálního imunoglobulinu se popisují tři, případně čtyři častější typy:

- MM typu IgG a MM typu IgA, které mohou mít také zvýšenou koncentraci volných lehkých řetězců (FLC) kappa či lambda,
- MM z volných lehkých řetězců, ten netvoří vůbec žádnou kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), tvoří pouze lehké řetězce. MM z volných lehkých řetězců tvoří 19 % ze všech MM,
- MM nesekreční není tvořena a uvolňována z myelomové buňky ani kompletní molekula M-Ig ani nejsou tvořeny a uvolňovány klonální volné lehké řetězce (6).

Vzácné typy:

- MM typu IgM, který je méně často provázen osteolytickými ložisky ve srovnání s typem IgG či IgA (7),
- MM typu IgD, který je spojen s velmi agresivním chováním a špatnou prognózou (8–11).

2 Epidemiologie

2.1 Incidence a prevalence myelomu v ČR

MM tvoří 1 % ze všech maligních chorob a 10 % ze všech maligních krevních chorob. Medián výskytu je 65 let a pouze 2 % osob jsou v době stanovení diagnózy mladší 40 let.

V roce 2014 byla v České republice stanovena incidence této nemoci na 4,8 případů na 100 000 obyvatel. Dle posledních publikovaných dat Národního onkologického registru ČR bylo v roce 2014 nově diagnostikováno

504 MM a 376 pacientů na toto onemocnění zemřelo. Incidence stoupla od roku 2004 o +26,9 %, u mortality došlo ve stejném období k vzrůstu o +8,3 %. Prevalence dosáhla v roce 2014 hodnoty 1 982 osob a ve srovnání s rokem 2004 tak vzrostl počet žijících osob s tímto onemocněním o 74,4 %. Pětileté celkové přežití u léčených pacientů z období 2010–2014 bylo necelých 40 % (12).

Přibližně 1 % až 2 % pacientů má extramedulární ložiska nemoci v době stanovení diagnózy a u 8 % se objeví extramedulární ložiska v průběhu léčby (12). Tato čísla však hodně závisí na míře použití FDG-PET/CT či FDG-PET/MR. S častějším použitím těchto velmi citlivých zobrazovacích metod se bude zvyšovat počet pacientů se vstupně zachyceným extramedulárním myelomem.

2.2 Mnohočetný myelom se vyskytuje i mladých lidí!

Medián výskytu je sice 65 let, ale onemocnění se v menším počtu vyskytuje i u mladších osob a výjimečně bývá diagnostikováno i u osob před 30. rokem života. Dat o chování této nemoci v kategorii pod 30 let je málo. Poslední práce na toto téma analyzuje 52 pacientů ve věku do 30 let. Z tohoto počtu mělo 22 % MM typu lehkých řetězců a 48 % mělo zvýšenou hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). Počet léčebných odpovědí na léčbu první linie včetně vysokodávkované chemoterapie dosáhl 90 %. Medián celkového přežití (OS) byl 166 měsíců a pětileté celkové přežití dosáhlo 77 %. Tato data ukazují, že prognóza této nemoci u mladých nemocných je o něco lepší než u vyšších ročníků (13).

2.3 Osoby sledované pro MGUS mají časnější stanovení diagnózy a lepší výsledky léčby

MM vzniká u všech pacientů z asymptomatického premaligního stadia nazývaného monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS). Na MGUS lze tedy pohlížet jako na prekancerózu, která postihuje 3 % populace ve věku nad 50 let. Z této skupiny s MGUS přibližně u 1 % osob dochází ročně k transformaci v symptomatický MM. Proto je při náhodné diagnóze MGUS doporučeno sledování s cílem včas tuto nemoc odhalit. A dle publikovaných klinických studií pacienti sledovaní s MGUS mívají MM za-

chycený v časnějších stádiích a výsledky léčby z hlediska počtu léčebných odpovědí a délky přežití jsou lepší než u pacientů s MM, u nichž se o preexistujícím MGUS nevědělo a u nichž se diagnóza MM zjistí obvykle při větším či přímo velkém poškození nemocí (12).

3 Problémy s časnou diagnostikou a edukační aktivita České myelomové skupiny

MM má určité charakteristické znaky s akronymem anglického pojmenování CRAB

- **C** – hyperCalcemia, hyperkalcemie
- **R** – Renal disease, poškození ledvin
- **A** – Anemia, anémie
- **B** – Bone disease neboli kostní nemoc

A mimo to MM může způsobit další příznaky nezahrnuté do akronymu CRAB.

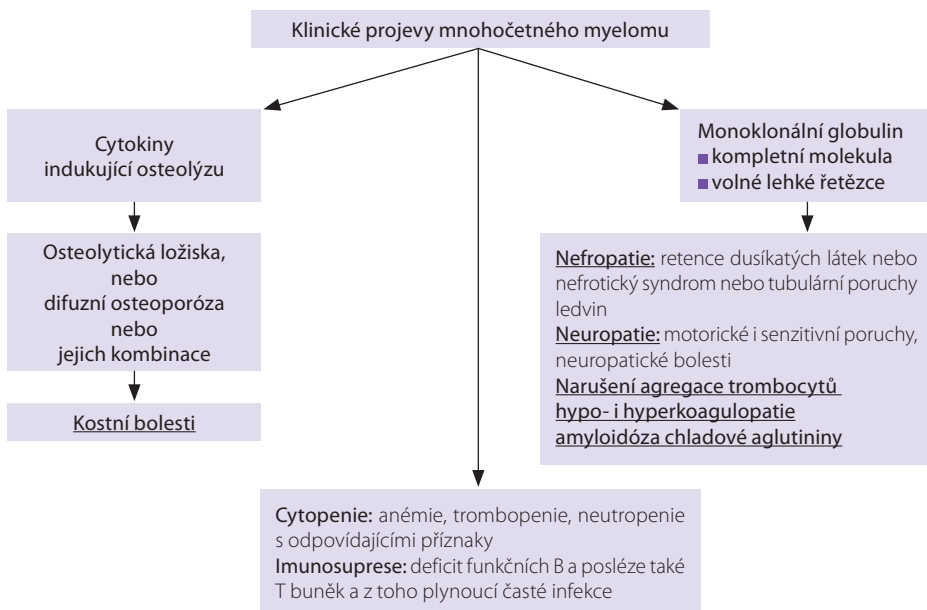
Důležité je vědět, že myelom se může přihlásit jen jedním z uvedených příznaků nebo se může přihlásit kombinací dvou a více symptomů. Takže vlastně každý člověk s touto diagnózou přichází se svým individuálním spektrem příznaků. Pro ošetřujícího lékaře je pak dobré si pamatovat tyto pro pacienta specifické symptomy, protože případná recidiva nemoci po léčbě se obvykle ohlásí stejnými symptomy. Pro úplnou představu o této nemoci je dobré si přečíst publikované příběhy pacientů s MM (14).

Včas stanovit diagnózu při nevelkém postižení nemocného se daří jen výjimečně. Většina nemocných přichází k hematologické léčbě poměrně pozdě již s velmi pokročilou nemocí. Příznaky MM jsou často lékaři prvního kontaktu vysvětlovány jinými diagnózami, které jsou častější a jsou benigní, anebo jsou bagatelizovány. Zahájení léčby při pokročilé nemoci znamená vždy horší prognózu a kratší život pro nemocného, než když se léčba začne v době počínajících symptomů. Proto sdružení s názvem Česká myelomová skupina (CMG) se již léta snaží o zlepšení a urychlení diagnostiky s cílem začít léčit tyto nemocné při prvních symptomech nemoci. S tímto cílem byly organizovány přednáškové cykly a vydány četné publikace, ale pořád je v tomto směru co zlepšovat.

„Alfou a omegou je včasný záchyt“, napsal prof. Roman Hájek, předseda CMG (15).

„Problém je, že počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich dia-

Obr. 2.1 Schéma patofyziologie nejčastějších příznaků mnohočetného myelomu. U jednotlivých pacientů se však nikdy nemanifestují všechny možné symptomy nemoci, ale pouze některé. Proto má každý pacient individuální obraz své nemoci, složený jen z některých ve schématu uvedených příznaků. Pokud se dostane po léčbě do remise nemoci, tak velmi často stejné symptomy ohlašují recidivu nemoci. Proto pacienti recidivu nemoci obvykle již dobře rozpoznají



gnóza je stanovována opožděně," konstatoval prof. Jiří Vorlíček, v té době předseda České onkologické společnosti (16).

Bohužel, přes četné přednáškové a písemné aktivity CMG, které citujeme (17–28), se markantní zlepšení stále nedostavuje. Pořád většina nemocných přichází na naše pracoviště až se značným poškozením organismu touto nemocí, na což upozorňoval Mašek již v roce 1954 (29). Proto v tomto textu klademe důraz na časnou diagnostiku.

Nejčastější příznaky mnohočetného myelomu znázorňuje obr. 2.1. Problémem je, že u konkrétního pacienta se manifestují jen některé z těchto příznaků, nikdy ne všechny, a proto každý z našich pacientů přichází s osobitými pro jeho chorobu charakteristickými příznaky. Při relapsu nemoci se obvykle nemoc přihlásí stejnými příznaky jako na počátku.

4 Popis příznaků označeným akronymem CRAB

4.1 C = Hyperkalcemie

4.1.1 Rozdíl projevů maligní hyperkalcemie a hyperkalcemie při hyperparatyreóze

Hyperkalcemie je prvním příznakem MM jen u 10–20% případů, není to nejčastější příznak MM. Úvodem chceme zdůraznit, že je nut-

no odlišovat nádorovou hyperkalcemii, která se vyznačuje strmou křivkou vzestupu koncentrace Ca a dosahováním vyšších hodnot, než je tomu v případě hyperkalcemie u hyperparatyreózy. Hyperparatyreóza má pomalý vzestup hladiny kalcia a kalciurie, takže je dosti času na rozvoj nefrokalcinózy, nefrolitiázy, hypertenze a další klasických projevů hyperparatyreózy.

V případě hyperkalcemie provázející MM stoupají hodnoty kalcia podstatně rychleji než u hyperparatyreózy, řádově ve dnech či týdnech, takže se nerozvine nefrolitiáza a nefrokalcinóza, ale dominujícím znakem maligní hyperkalcemie je porucha koncentrační schopnosti ledvin, porucha resorpce vody, takže pacient se dostává do polyurie, která vede k dehydrataci a ke zhoršení funkce ledvin.

4.1.2 Příznaky nádorem vyvolané hyperkalcemie

Dominujícím projevem maligní hyperkalcemie je porucha koncentrační schopnosti ledvin, polyurie a dehydratace spojená s pre-renalním selháním ledvin. Patofyziologie vzniku koncentrační poruchy ledvin se vysvětluje poruchou regulace osmolarity moče antidiuretickým hormonem, narušením jeho sekrece. Tuto dehydrataci není pacient schopen doplnit pitím tekutin, protože hyperkalcemie zpomalí či zastaví motilitu trávicího traktu,

nedochází k evakuaci žaludku aborálními směrem, takže žaludek se může vyprázdnit pouze zvracením. A to dále prohlubuje dehydrataci.

Pacient si při nádorové hyperkalcemii stěžuje, že je mu špatně, slabo, motá se hlava z hypotenze, zvrací. Jde tedy o zcela nespecifické příznaky, které lze snadno svést na spoustu nezávažných příčin. Dle pacientem popsanych příznaků není možné usoudit na přítomnost hyperkalcemie. Výjimečně může hyperkalcemie způsobit psychické poruchy. Proto se jeden náš pacient k nám dostal přes vyšetření na psychiatrii, kde odhalili hyperkalcemii jako příčinu alterace jeho psychického stavu.

Proto je nutné u každého pacienta, kterému je špatně, který zvrací, je slabý či zmatený, prostě u pacienta s potížemi nejasné příčiny, vždy vyšetřit všechny ionty včetně kalcia případně i ionizovaného kalcia, protože kalcium se částečně váže na albumin a další bílkoviny a klinické příznaky hyperkalcemie se odvíjí od koncentrace ionizovaného nikoliv celkového kalcia. Laboratorní nález hyperkalcemie pak dále nasměruje laboratorní a klinickou diagnostiku.

Hyperkalcemie má samozřejmě širší spektrum příčin, než je mnohočetný myelom, jak je uvedeno v citovaných přehledech (30–32).

4.1.3 Léčba nádorem vyvolané hyperkalcemie

Léčba hyperkalcemie by měla většinou probíhat na jednotce intenzivní péče, protože jde o akutní komplikaci maligní choroby. Základem léčby je masivní hydratace iontovými roztoky, podání bisfosfonátů nebo denosumabu. Efekt bisfosfonátů však nastupuje za den či dva, proto v případě nutnosti okamžité snížit hyperkalcemii je nutno použít dialýzu.

4.2 R = Renal disease, poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem

4.2.1 Patofyziologie odlišné nefropatie (cast nephropathy)

Kompletní molekuly imunoglobulinů a stejně tak M-Ig neprocházejí neporušenou glomerulární membránou, zatímco lehké řetězce i při jejich fyziologických nízkých koncentracích volně procházejí intaktní glomerulární membránou a jsou v proximálních tubulech vstřebávány. Poté, co se lehké řetěz-

ce dostanou z tubulů do nitra buňky, jsou intracelulárně hydrolyzovány na aminokyseliny, a ty se zpět dostávají do oběhu.

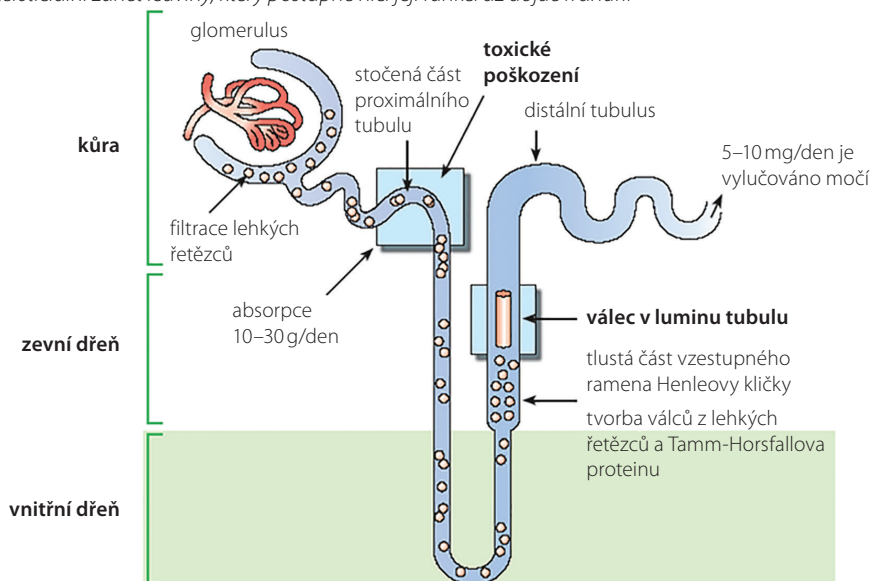
V případě mnohočetného myelomu, kdy je v séru kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu i zvýšená koncentrace klonálních lehkých řetězců, tyto řetězce přecházejí přes glomerulární membránu do proximálních tubulů. Tubulární buňky se je snaží vstřebat, to při překročení jejich resorpční kapacity není možné, a tak se volné nevstřebažené lehké řetězce dostávají do dalších částí nefronu a objevují v moči jako Bence-Jonesova bílkovina. Zvýšená koncentrace lehkých řetězců v proximálním tubulu ve svém důsledku také poškozuje tubulární buňky, což vede k poruchám tubulárních funkcí.

V případě vysoké koncentrace lehkých řetězců v distální části tubulu dochází k jejich precipitaci spolu s Tammovým-Horsfallovým proteinem a vznikají tak odlitkové válce, které závažně poškozuji funkci nefronu (cast nephropathy) a způsobí renální selhání s retencí dusíkatých látek, jak ilustruje obr. 2.2 a obr. 2.3.

Selhání ledvin může mít tedy příčinu v krevní nemoci typu mnohočetného myelomu.

A je jasné, že zvláště stavy se sníženou diurézou (průjem, zvracení) mohou indukovat náhlé selhání ledvin.

Obr. 2.2 Schematické znázornění poškození ledvin volnými lehkými řetězci. Při vysoké koncentraci volných lehkých řetězců dochází v proximálním tubulu jen k jejich částečné resorpci a většina pokračuje do Henleho kličky, v níž se koncentruje moč. V této kličce se setkávají s Tammovým Horsfallovým proteinem, s nímž precipitují a vytvářejí odlitkové válce, které ucpávají kličku. Dochází k rupturám této kličky a vzniká intersticiální zánět ledviny, který postupně ničí její funkci až dojde k anurii



4.2.1 Poškození glomerulární membrány a vznik nefrotického syndromu

V některých případech monoklonální imunoglobulin, a hlavně volné lehké řetězce poškozuji glomerulární membránu. To vede k neselektivní proteinurii s přítomností nejen lehkých řetězců, ale i kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu a hodnoty proteinurie za 24 hodin mohou dosáhnout až kritérií nefrotického syndromu.

Takže mnohočetný myelom může mít jako první příznak renální selhání s retencí dusíkatých látek, anebo nefrotický syndrom, dle toho, které místo v ledvině je myelomem poškozeno více. A někdy u těchto pacientů nemusí docházet k poškození kostí a jediným příznakem je uremie.

4.2.2 Problém je, že počínající poškození ledvin je zcela asymptomatické!

Sami pacienti dlouho nevnímají postupné horšení funkce ledvin. Zvýšení kreatininu např. ze 100 $\mu\text{mol/l}$ na 200 či 400 $\mu\text{mol/l}$ nemusí činit žádné subjektivní potíže. Ty se dostaví, až hodnoty dusíkatých látek překročí kritickou koncentraci, od níž se začne projevovat uremický syndrom. Takže pacienti, u nichž se MM projevuje pouze poškozením ledvin, přivádí do nemocnice až symptomy pokročilého selhání ledvin, pokud se postupné zvyšování hodnoty kreatininu nezjistí při preventivních prohlíd-

kách. A pak záleží na ošetřujících lékařích v nemocnici, zda odeberou v rámci diferenciální diagnostiky volné lehké řetězce či neodeberou.

4.2.3 Příklady z reálného života

Na naší ambulanci jsou sledováni dva pacienti s mnohočetným myelomem bez poškození kostí, které před 8–14 lety přivedl uremický syndrom s nutností akutní dialýzy do nemocnice. V jedné nemocnici stanovili ihned FLC, a protože FLC kappa měly hodnotu přes tisíc, zatímco lambda jen deset, tak z patologického poměru usoudili na mnohočetný myelom a předali nám jej do péče. Jeho ledviny byly krátce vystaveny působení vysokých koncentrací volných lehkých řetězců, tak se po potlačení jejich tvorby funkce ledvin výrazně zlepšila, ale nikoliv na normu, ale na hodnoty, s nimiž pacient mohl žít bez dialýzy a dalších omezení. Pacient byl na léčbu senzitivní a je u nás v péči již osmých rokem, má dobrou kvalitu života, takže v létě plánuje bicyklové toulky po Rakousku se svou partou.

Druhý pacient stejného věku se dostal s uremickým syndromem do jiné nemocnice, kde mu FLC nevyšetřili a řekli mu, že se jedná o *end stage* poškození ledvin s anurií a že bude trvale na dialýze. Když se pacient po třech měsících dostal z šoku, tak na internetu zjistil, že s transplantovanou ledvinou by se mu vedlo lépe. Požádal proto svého nefrologa o zprostředkování zařazení do transplantačního programu. Dostal mnoho žádánek ke komplexnímu vyšetření a díky nim se dostal na hematologii, kde zjistili po 5 měsících dialýzy, že má mnohočetný myelom, který nepoškozoval kosti, podobně jako u předchozího pacienta. Po chemoterapii se i tento pacient dostal do kompletní remise, ve které je již od roku 2008 čili 14 let! S velkou pravděpodobností v důsled-

Obr. 2.3 Odlitkový válec z moče pacienta s mnohočetným myelomem tvořící volné lehké řetězce



ku opožděné léčby myelomu s dlouhou, mnohaměsíční expozicí ledviny vysokým koncentracím volných lehkých řetězců se již funkce ledvin nezlepšila. A tak se fyzický stav vyvíjel jako u dialyzovaného pacienta, nyní pro změny v organismu související s chronickou dialýzou je schopen jen minimální zátěže, jeho život má podstatně nižší kvalitu oproti předchozímu případu. Těmito dvěma případy chceme apelovat na provedení vyšetření FLC u každého pacienta s nejasnou příčinou zvýšení kreatininu (29–36)! Již v roce 1951 upozorňoval Donner na skutečnost, že proteinurie může mít jako příčinu mnohočetný myelom (37)!

4.2.4 Kontrastní látky

a monoklonální gamapatie

Poškození ledvin u MM zvyšuje riziko poškození ledvin aplikací kontrastní jodové látky, jak již dříve upozornil Svoboda (38, 39). V posledním přehledu s touto tematikou publikovaném *Contrast media safety Committee* se uvádí, že u monoklonálních gamapatií v širším slova smyslu se zcela normální funkcí ledvin není zvýšeno riziko akutního selhání po aplikaci kontrastní jodové látky. Pokud je však snižena funkce ledvin, tak se riziko akutního poškození jodovou kontrastní látkou významně zvyšuje. Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji před aplikací kontrastní látky taktéž upravit, protože zvyšuje riziko poškození ledvin kontrastní látkou. Tento přehled také uvádí, že vyšetření Bence-Jones proteinurie není nutné před aplikací kontrastu (40). S tímto výrokem si dovolíme polemizovat či přímo nesouhlasit, protože Bence-Jonesova proteinurie znamená vyšší koncentrace FLC v séru, které tubuly nestačí vstřebat, a to je často spojeno s poškozením ledvin. Bence-Jonesova proteinurie může tedy ohlašovat narušenou funkci ledvin, a to již je rizikovým faktorem poškození ledvin kontrastní jodovou látkou. Takže doporučujeme obezřetnost při aplikaci kontrastní látky pacientům s vyšší koncentrací FLC bez zvýšení koncentrace kreatininu, protože v těchto případech může existovat latentní poškození ledvin.

Naproti tomu kontrastní látky pro MR, které nejsou jodové, jsou běžné u pacientů s MM používány (41, 42).

4.3 A = Anémie

Anémii při MM lze zařadit do skupiny anémie chronických chorob. Anémie je způsobená patologickou infiltrací kostní dřeni a při poškození ledvin se na ni podílí i snížená tvorba erytropoetinu v ledvinách. Pacient přijde k lékaři tedy s typickými příznaky anémie. Opakovaně vidáme, že naši pacienti s MM k nám přicházejí a mají ve své medikaci od jejich lékařů preparáty železa, aniž by ve zprávě bylo uvedeno proč, tedy prokázáno snížené železo, a hlavně snížený ferritin. Každá anémie by správně měla být vyšetřena a etiologicky zařazena a teprve poté je možné pacienta léčit. A nejčastější příčiny anémie jsou právě jiná, v těle přítomná onemocnění, která vedou k poklesu tvorby erytrocytů neboli k anémii chronických chorob.

Lze tedy říci, že anémie velmi často signalizuje, že je něco v těle špatně. A úlohou lékaře je zjistit, co je příčinou poklesu počtu erytrocytů a poklesu koncentrace hemoglobinu.

Dát pacientovi s anémií preparát železa bez vyšetření příčiny anémie a bez průkazu sníženého ferritinu je chybou, kterou by lékař u soudu těžko obhajoval.

4.4 B = Bone disease, kostní poškození

4.4.1 Diferenciální diagnostika bolesti zad

MM obvykle způsobuje ložiskové poškození skeletu, nejčastěji v kostech obsahujících krvetvornou kostní dřeň, méně často i v kostech, kde je krvetvorná kostní dřeň nahrazena dřením tukovou, tedy od loktů a kolenou distálně. Obvyklým klinickým projevem poškození skeletu jsou bolesti v odpovídající lokalizaci. Snad nejčastější jsou bolesti zad v důsledku ložiskových změn v obratlích, které jsou postiženy mnohočetným myelomem. Ale i lymfomy mohou způsobit osteolýzu. Pokud se bolest kostí vyskytne u mladých lidí, je nutno myslet na Ewingův sarkom případně kostní formu histiocytózy z Langerhansových buněk.

Bolesti zad však mohou způsobit i kostní metastázy karcinomů a také onemocnění zánětlivá či traumata páteře. Ve všech uvedených případech hovoříme o tzv. sekundárních vertebrogenních onemocněních, která představují jen asi 5–15 % pacientů s bolestmi zad, ale mají vyšší závažnost a vyžadují odlišné došetření a zejména terapii.

Méně závažné, ale daleko častější, jsou tzv. primární vertebrogenní poruchy, tedy prosté nespecifické funkční a degenerativní změny struktur páteře, k nimž dochází prakticky u všech jedinců a jejich výskyt a tíže narůstá s věkem. Bolesti zad patří k vůbec nejčastějším důvodům návštěvy praktického lékaře. Jak tedy v té záplavě pacientů odhalit právě toho pacienta, který potřebuje další došetřování? Klíčem k rozpoznání takových pacientů jsou tzv. *red flags* (červené praporky), tedy různé anamnestické a klinické charakteristiky bolesti, které upozorní na její možný sekundární původ a odliší tak tyto závažnější typy bolestí od prostých nespecifických bolestí zad degenerativního původu. Pro odlišení sekundárních bolestí zad (tedy identifikaci výše zmíněných *red flags*) musí lékař obligátně postavit následující doplňující otázky:

4.4.2 „Co bolest vyvolává či zhoršuje nebo naopak zmírňuje? Lze najít polohu, kde je pacient zcela bez bolesti?“

Pro prosté nespecifické bolesti zad je charakteristické vyvolání či zhoršení bolesti pohybem a naopak úleva v klidu, vleže. Bolest vleže na lůžku se akcentuje zejména změnou polohy (např. otočením), jinak je pacient obvykle schopen zaujmout polohu, kdy bolest alespoň přechodně nepocituje nebo je tato jen mírná. Naopak v případech závažných sekundárních příčin je typická akcentace bolesti v klidu, často v nočních hodinách.

4.4.3 „Reaguje bolest na terapii běžnými typy analgetik (zejména neopioidními)?“

U pacientů s prostými nespecifickými bolestmi zad je intenzita bolesti obvykle alespoň částečně zmírněna po podání běžně užívaných analgetik. Naopak u pacientů se sekundárními bolestmi je reakce na neopioidní analgetickou terapii často nedostatečná nebo dokonce chybí.

4.4.4 „Jak se vyvíjí bolest v čase?“

Jedním z důležitých diskriminačních znaků je vývoj bolesti čase. Pro bolest způsobenou maligní chorobou je typické, že se její intenzita v čase postupně zvyšuje. Tento typ klinického průběhu je naopak nezvyklý pro bolesti, které mají původ ve funkčních či degenerativních změnách páteře, jejichž intenzita v čase ko-

lísá a v horizontu několika dní či týdnů mají obvykle tendenci ke spontánnímu zmírnění až plnému odeznění.

4.4.5 „Kde je bolest lokalizována?“

Určitou nápodobou může být také lokalizace bolesti. Primárně vertebrogenní obtíže postihují nejčastěji oblast bederní, případně krční páteře a daleko méně často její hrudní segment (pravděpodobnost rozvoje prosté nespecifické bolesti zad je u jednotlivých segmentů v pořadí, jak byly jmenovány, přibližně 4:2:1). Určité zvýšené riziko sekundárně vertebrogenní etiologie bolestí zad může proto představovat také anamnéza bolestí zad v hrudním segmentu, které vznikly nově a pacient je dříve nemíval.

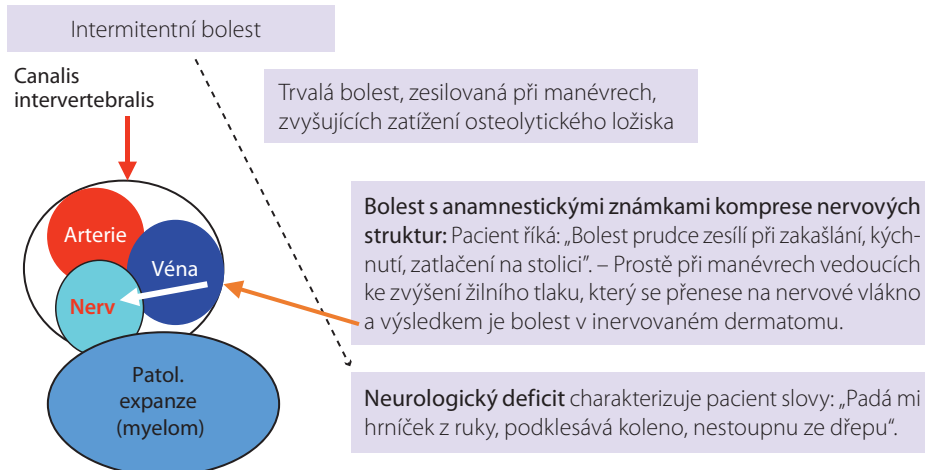
Mezi další rizikové faktory patří samozřejmě anamnestický údaj o onkologickém onemocnění v minulosti či současnosti, váhový úbytek, výrazná únavnost pacienta a závažné zhoršení jeho celkové výkonnosti a také zřetelná pokleповá či palpační bolestivost odpovídajícího segmentu páteře při jejím orientačním klinickém vyšetření.

Kromě odlišení primární a sekundární etiologie bolesti je dále významné identifikovat pacienty, u nichž dochází v důsledku poškození páteře k útlaku nervových struktur a jsou proto v riziku rozvoje závažného a často trvalého klinického deficitu. Tito pacienti se mohou vyskytovat v obou základních skupinách bolestí zad (tedy mezi pacienty s primární i sekundární bolestí). Podrobnější údaje o charakteru neurologického poškození u pacientů s mnohočetným myelomem jsou blíže popsány v kapitole Neurologické projevy MM. Otázky významné pro identifikaci pacientů v riziku neurologického deficitu jsou následující:

4.4.6 „Vyzařuje bolest někam, pokud ano, kam a co vyzařování zhorší?“

Pokud bolesti vyzařují v radikulární (dermatomální) distribuci (tedy pruhovitě na končetinách či trupu v celé inervační oblasti příslušného kořene), tak je vždy podezření na kořenové dráždění, jak je známe například u pacientů s hernií intervertebrálních disků. Vhodná je dále doplňující otázka, zda bolest reaguje na zakašlání, kýchnutí a zatlačení na stolič nebo na manévry, které zvyšují žilní tlak. V případě kompresivního poškození ner-

Obr. 2.4 Schéma vývoje bolesti při mnohočetném myelomu a vysvětlení zhoršení bolestí při manévrech, které zvyšují nitrožilní tlak, čímž se zvýší tlak na nervové vlákno a bolest je pociťována v inervované oblasti



vového kořene (nádorového či nenádorového původu) dojde při uvedených manévrech ke zhoršení bolestí v oblasti příslušného dermatomu. Tento jev signalizující kompresi kořene se jmenuje Dejerine-Frazierův příznak, vznik ilustruje schéma na obr. 2.4.

Toto zjištění je indikací k podrobnějšímu zobrazení, než je rentgenový snímek, tedy k MR či CT zobrazení a zejména k doplnění neurologického vyšetření pacienta, které umožní posoudit přítomnost a tíži případné objektivní poruchy funkce nervových struktur (paréza, sfinkterová dysfunkce apod.). Závažnější klinické neurologické poškození jednoznačně urychluje nutnost provedení zobrazovacích vyšetření, které je v některých případech (zejm. syndrom kaudy equiny – viz níže) nutné doplnit během několika hodin.

4.4.7 „Vnímáte znecitlivění nějaké oblasti těla nebo její oslabení?“

Popsané příznaky jsou pravděpodobnou známkou poškození nervových struktur a u těchto pacientů je jednoznačně indikováno doplnění neurologického vyšetření k posouzení závažnosti a rozsahu poškození a podle nálezu také k zobrazovacímu vyšetření.

4.4.8 „Máte nově vzniklé potíže s močením nebo se zhoršily vaše dlouhodobé potíže v tomto smyslu? Dokážete se vymočít bez výraznějších obtíží? Udržíte moč? Cítíte proud moči při močení?“

Tyto otázky pomohou identifikovat poškození kaudy equiny jako nejzávažnější vertebrogenní syndrom, vyžadující urgentní

zobrazovací vyšetření a následný operační zákrok v řádu hodin, jinak hrozí trvalé poškození příslušných funkcí, které je pro pacienta dlouhodobě velmi stigmatizující. O diferenciální diagnostice bolestí skeletu je v českém písemnictví poměrně hodně publikací, protože lékaři vnímají pozdní diagnostiku jako závažný problém, který zvyšuje náklady na léčbu a zhoršuje prognózu pacienta (43–53).

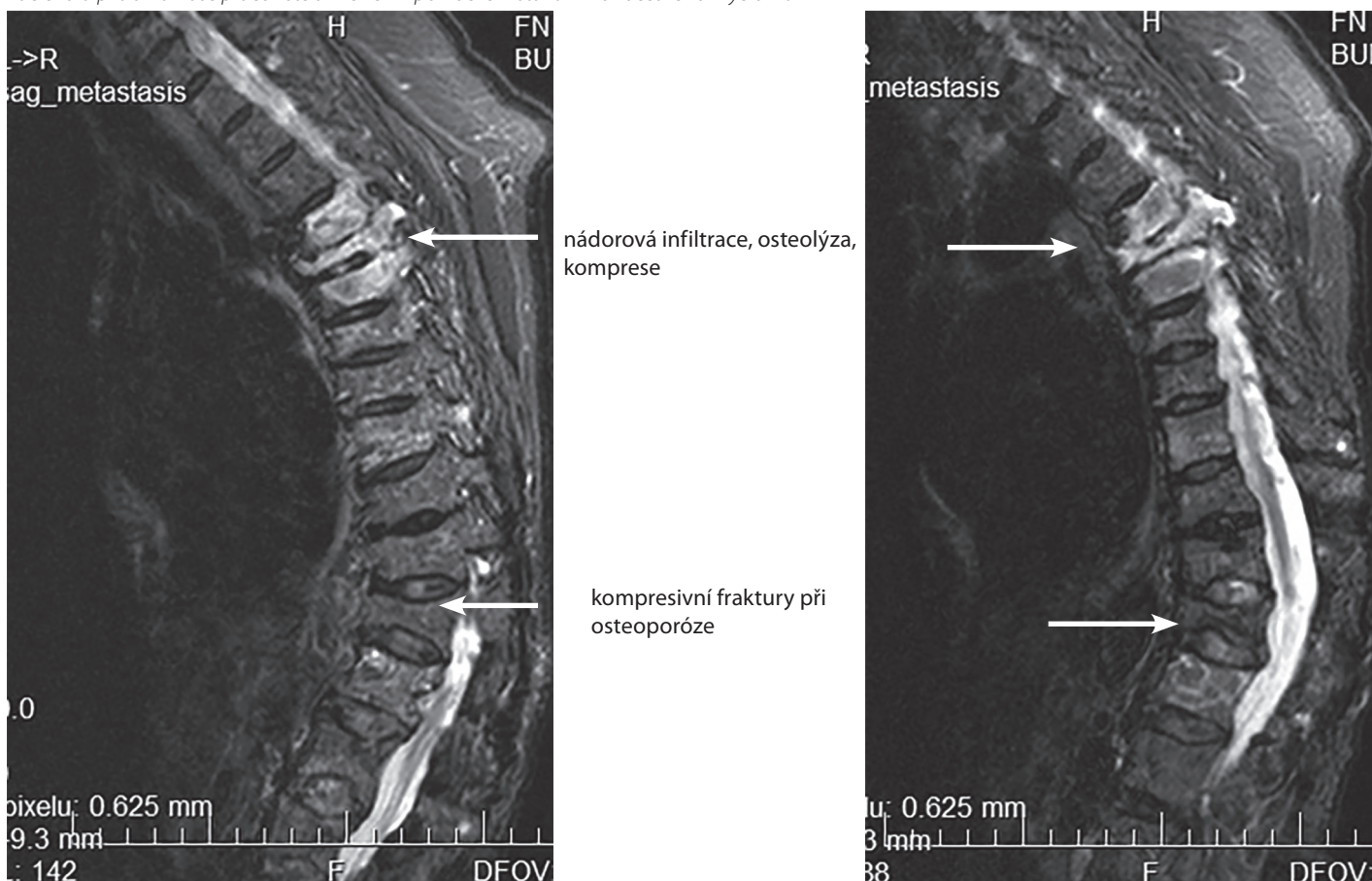
4.4.9 Mnozí pacienti s myelomem neumí vyjadřovat negativní emoce, a tedy ani řádně popsat svoje příznaky

Při hovoru s pacientem je třeba vzít v úvahu, že pacienti s MM často naplňují psychologickou kategorii *C typu osobnosti*, neboli *cancer person*. Pro tento typ osobnosti je charakteristická nedostatečná exprese negativních emocí. Tito lidé si neradi stěžují a spíše tiše trpí, a proto je nutno informace z nich tahat *jako z chlupaté deky*. To je moje osobní zkušenost po 30 letech práci v myelomové ambulanci.

4.4.10 V případě denzitometricky zjištěné osteoporózy je nutno vždy provést vyšetření s cílem potvrzení či nepotvrzení mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom však způsobuje nejen osteolytická ložiska ve všech částech skeletu, dominantně však v kostech, v níž je zachována krvetvorná kostní dřev, ale také osteoporózu, která může být lehce zaměněna za senilní či postmenopauzální osteoporózu. Pokud má pacient myelom lehkých řetězců, tak nemusí mít vysokou hodnotu sedimentace erytrocytů, které by na myelom upozornila.

Obr. 2.5 Vstupní MR zobrazení páteře u pacientky dlouhodobě vedené s diagnózou primární osteoporózy, aniž by byla odhalena pravá příčina osteoporózy a bolestí kostí. Při vstupním vyšetření jsou na MR viditelné velmi četné komprese a šipky označují i místa patologické infiltrace detekovatelné při MR zobrazení. Pacientka přišla na naše pracoviště až ve velmi pokročilém stavu mnohočetného myelomu



Proto by lékaři v osteologických ambulancích neměli udělat žádnou diagnózu primární osteoporózy, aniž by provedli skríninková vyšetření MM, tedy vyšetření M-Ig, FLC a imunoglobulinů a buď potvrdili, nebo nepotvrdili mnohočetný myelom. Záměrně nepoužíváme slovo vyloučili, proto něco vyloučit je vždy podstatně složitější než něco nepotvrdit.

Osteoporóza může být projevem MM, je způsobena difúzní infiltrací kostní dřene myelomovými buňkami, zatímco ložisková osteolýza je způsobena akumulací myelomových buněk v jednom místě. Obvykle mají pacienti kombinaci ložiskové osteolýzy a difúzní osteoporózy, ale je možné setkat se s MM pacienty, u nichž se kostní nemoc projevuje pouze difúzní osteoporózou, jak na to již před lety upozorňoval Pika (54). Takže na stanovení dg primární osteoporózy nestačí jen průkaz snížené kostní denzity metodou densitometrie, ale na tento nález musí navázat pečlivé vyloučení maligní příčiny této osteoporózy v osteologických ambulancích, jak osteologům přikazují jejich doporučení z roku 2020 vypracované Paličkou et al. (55, 56). Pokud

osteologové toto doporučení nerespektují, může dojít k situaci, že pacientku s mnohočetným myelomem léta léčí pro osteoporózu, aniž by rozpoznali, že tato forma osteoporózy má kořeny v mnohočetném myelomu, jak ilustruje obr. 2.5. Pacientka s uvedeným obrazem páteře byla mnoho let pro bolesti páteře léčena s falešnou diagnózou primární osteoporózy a na naše pracoviště se dostala opravdu s těžkým poškozením páteře, prakticky pro bolesti již nechodící.

4.4.11 Bolesti kostí vzniklé v souvislosti s léčbou bisfosfonáty

V průběhu léčby MM poté při nové informaci o bolesti třeba myslet na léky podmíněné komplikace, osteonekrózu čelisti a atypické fraktury (57, 58).

4.4.12 Dle zodpovězení výše uvedených otázek je poté nutno zvolit vhodné zobrazovací vyšetření

Když bolí nějaká kostní struktura je nej-dostupnějším vyšetřením rentgenový snímek.

Pokud je v kosti osteolytické ložisko, tak jednak záleží na jeho velikosti, malá ložiska na rentgenovém snímku nemusí být vidět. A ještě je nutno si uvědomit, že na některých částech skeletu jsou osteolytická ložiska vidět lépe (například v kostech končetin), zatímco osteolytické změny kostních struktur v objemnějších částech těla nemusí být dobře čitelné. Uvádí se, že třeba osteolytická ložiska na lopatce, na sternu, ale i v pánvi či žebrech jsou podstatně hůře identifikovatelná než ložiska ve stehenní kosti. Proto je při suspektní anamnéze vhodné použít senzitivnější vyšetření, než je klasický snímek skeletu. Dnes je již běžně dostupné celotělové low dose CT skeletu, které detekuje osteolytická ložiska citlivěji než rentgenové snímky. Případně je možné s cílem detekce suspektních ložisek použít CT či MR zobrazení.

4.4.13 Nové bolesti skeletu u pacienta s MGUS – příklad ze života

Uvedeme jeden edukační příklad. Jeden náš pacient s MGUS k nám chodil léta na kontrolu a byl dlouho stabilní bez prokázané

transformace do myelomu. Až jednou přišel s tím, že nově 14 dní pociťuje bolesti tam, kde je v životě necítil, a to ve sternu a v oblasti hrudní páteře. Okamžitě jsem jej poslal na klasické snímky skeletu. Za chvíli se vrátil s popisem snímků, v němž stálo: deformativní změny odpovídající věku, žádná osteolytická ložiska nejsou na snímcích skeletu patrná. Ale protože šlo o zcela nové bolesti, které tento pacient nikdy dříve neudával a nepředcházely jim žádný úraz, tak jsem poprosil kamarády zobrazovací speciality o podrobnější vyšetření. Pacient přišel s písemným potvrzením nálezu četných osteolytických ložisek a pro edukační účely mně kolegové-lékaři poslali obrázky pro tuto publikaci, jak ta samá ložiska vypadají na MR a na CT skeletu. MR zobrazuje měkkotkáňové struktury a odhalilo patologickou měkkou tkáň v kostech, viz obrázky 2.5, 2.6, 2.7. a 2.8, ale zobrazení hydroxyapatitových struktur není tak přehledné jako na CT zobrazení.

5 Popis dalších příznaků mimo CRAB

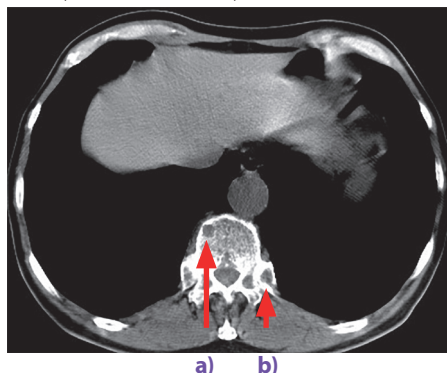
5.1 Neurologické projevy MM

5.1.1 Komprese nervových struktur

Pokud dojde k extramedulárnímu šíření myelomových hmot do páteřního kanálu nebo k dislokaci obratlů, může dojít ke kompresi nervových struktur a rozvoji postižení jednoho či více nervových kořenů (radikulopatii) nebo míchy (myelopatii). Výskyt spinálních komplikací od zavedení terapie bisfosfonáty klesá, stále však postihují asi 5 % pacientů s MM, z toho se u 3 % jedná o iniciální manifestaci onemocnění. Nejčastěji postižen bývá hrudní segment páteře (na rozdíl od primárně vertebrogenních poruch vznikajících v důsledku věkem podmíněných prostých degenerativních změn páteře, u nichž je hrudní segment nejméně často postiženým úsekem páteře). Typickým klinickým projevem obou zmíněných typů postižení jsou senzitivní, motorické a případně autonomní symptomy v inervační oblasti postižené nervové struktury (tedy v distribuci příslušného kořene nebo při postižení míchy od odpovídajícího segmentu distálně). Senzitivní symptomy mívají charakter hypestezie až anestezie (tedy snížení či ztráty citlivosti) a/nebo parestezií či bolestí. Motorické potíže se projeví slabostí a neobratností jedné

Obr. 2.6, 2.7, 2.8, 2.9. Zobrazení ložisek mnohočetného myelomu pomocí CT a MR pro ilustraci, jak se znázorňují myelomová ložiska při CT a MR zobrazení. Tento pacient byl roky sledován s dg. MGUS. Při jedné z ambulantních kontrol si stěžoval na nové bolesti v oblasti páteře a sternu. Na okamžitě provedeném snímku skeletu byly popsány jen deformativní změny odpovídající věku. Protože ale dle anamnestického líčení bylo podezření na osteolytický původ těchto bolestí, byly v krátké době doplněny MR a CT snímky skeletu, které velmi pěkně ilustrují, jak se znázorňují myelomová ložiska na CT zobrazení a jak na MR zobrazení

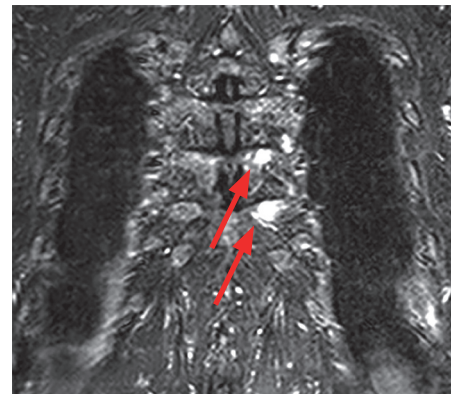
Obr. 2.6 CT vyšetření, transversální rovina: a) osteolytické ložisko obratlového těla při základním onemocnění b) ložisko v mediálním konci žebra není v CT obraze dobře patrné – není totiž postiženo kortikalis



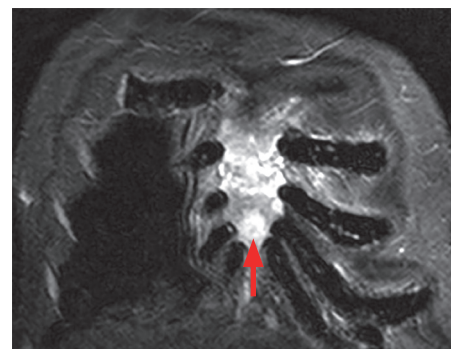
Obr. 2.8 CT vyšetření: osteolytická ložiska sternu s okrajovou usurací kortikalis



Obr. 2.7 MR vyšetření, koronární rovina: nádorová aktivita mediálních konců žeber bez postižení kortikalis. Naproti tomu postižení či nepostižení kortikalis se ve srovnání s CT obrazem hůře posuzuje



Obr. 2.9 MR vyšetření: patrná nádorová aktivita a infiltrace celého sternu



či více končetin v závislosti na lokalizaci léze (při postižení krční míchy dochází k rozvoji kvadruparézy, tedy oslabení všech 4 končetin a svalů trupu, při kompresi míchy hrudní nebo bederní pak k rozvoji paraparézy s postižením obou končetin dolních, případně opět trupových svalů). Při poruše motoriky horních končetin si pacienti často stěžují na vypadávání předmětů z rukou a neschopnost manipulace zejména s drobnými předměty (knoflíky, jehla, špendlík apod.). Při lézi nervových struktur inervujících dolní končetiny je obvykle v různé míře narušena schopnost chůze. V případě postižení míchy je častým klinickým projevem také sfinkterová dysfunkce (neschopnost plně ovládat vylučování moči či stolice a potíže s erekcí/ejakulací). Podobné sfinkterové potíže, většínou v kombinaci s akrální paraparézou dolních končetin, může způsobit komprese nervových kořenů v oblasti bederní páteře v rámci takzvaného *syndromu caudy equiny*, pro který je kromě

poruchy inervace svěřačů typická také sedlovitá porucha senzitivity v oblasti hráze a genitálií. Všechny popsané změny mohou vzniknout náhle (např. při dislokaci obratle) nebo se rozvíjejí postupně (při míšní či kořenové kompresi narůstajícími nádorovými hmotami). V případě postupného rozvoje jsou první symptomy nejčastěji senzitivní, později se přidává motorická či autonomní složka.

5.1.2 Leptomeningeální šíření nemoci

Velmi vzácně může být postižení intraspinalních nervových struktur u pacientů s MM podmíněno leptomeningeálním šířením myelomových buněk, jehož projevem může být např. postižení hlavových nervů.

5.1.3 Komprese nervových vláken mimo oblast páteře

Bolesti, které vyzařují do dolní končetiny, mohou být kromě postižení nervových koře-

nů způsobeny i útlakem či infiltrací nervových struktur mimo oblast páteře. Příkladem může být komprese nervových pletení či sedacího nervu v průběhu pánví extramedulárním myelomem vycházejícím ze stěny pánve. I toto postižení tedy může mít maligní příčinu. Existuje však také spektrum benigních příčin plexopatií či mononeuropatií v této distribuci, např. komprese nervus ischiadicus v místě fyziologické úžiny v oblasti musculus pyriformis. Tento typ bolesti nese název syndrom musculus pyriformis (59). Možnost extraspinální komprese nervových struktur je vhodné zvažovat v případech zřetelných klinických obtíží s prokazatelným neurologickým deficitem a absencí odpovídajícího korelátu na zobrazovacích metodách páteře.

Pokud z vyšetření a anamnézy zjistí lékař podezření na kompresi nervových struktur, je vhodné doplnění akutního neurologického vyšetření, které objektivizuje postižení a zpřesní jeho topizaci. To umožní lepší zacílení zobrazovací vyšetření (MR či CT), které se také provádí v akutním modu. Pokud je třeba operační dekomprese, tak má být provedena do 24 hodin od vzniku příznaků, protože jediné tak má naději na úspěch a možnost alespoň částečného obnovení funkce poškozených nervových struktur (60). Toto pravidlo je nejurgentnější v případě syndromu cauda equina. Toto zorganizovat vyžaduje enormní úsilí lékaře. Vedle chirurgické dekomprese je vhodná léčba symptomatická: terapie neuropatické bolesti a dalších senzitivních symptomů, pokud jsou pro pacienta obtěžující, fyzioterapie apod.

5.1.4 Polyneuropatie při myelomu

Častou neurologickou manifestací mnohočetného myelomu je také polyneuropatie. Postihuje asi 11–13 % pacientů již v době stanovení diagnózy MM a až 75 % pacientů v jeho dalším průběhu, a to buď v souvislosti s onemocněním jako takovým nebo jako nežádoucí účinek jeho léčby. Polyneuropatie navíc není specifickou komplikací MM a má široké spektrum jiných příčin. Zejména u starších pacientů je proto často multifaktoriální. U pacientů s MM tedy mohou být polyneuropatie velmi různorodé. Obecně je jejich klinická manifestace podobná výše zmíněným klinickým projevům myelopatie či radikulopatie. Mohou tedy být opět senzitivní, motorické a/nebo autonomní, rozvíjejí se však postupně, progredují spíše po-

maleji. Potíže bývají oboustranné a jsou častěji lokalizovány v akrálních částech končetin (nejprve prsty, nártý či plosky DKK s postupným šířením proximálněji v ponožkové či podkolenkové distribuci, později prsty, dlaně a hřbety HKK, tedy postižení v distribuci rukavicové) (61, 62). Postižení je obvykle symetrické, vzácně jde o asymetrické formy vznikající při plazmocytární infiltraci periferních nervů – toto postižení má pak spíše charakter vícečetné mononeuropatie (mononeuropatie multiplex). Častou manifestací je také bolestivá, převážně senzitivní a autonomní neuropatie s dominujícím postižením tzv. tenkých nervových vláken, často spojená s oboustranným výskytem syndromu karpálního tunelu v rámci amyloidní neuropatie, která postihuje asi 30–40 % pacientů s MM. Potenciál vyvolat či dále zhoršit polyneuropatii má i řada léků užívaných v terapii MM, zejména thalidomid a bortezomib. V obou případech jde typicky o bolestivé převážně senzitivní polyneuropatie s výrazným postižením tenkých nervových vláken. Rozvoj či progresse polyneuropatie při jejich užívání vede ke zvážení redukce dávek či záměny preparátu. Naopak méně neurotoxický se jeví lenalidomid či pomalidomid. Většina polyneuropatií asociovaných s mnohočetným myelomem je axonálních a možnosti kauzální léčby postižení periferních nervů jsou u nich omezené. Elektromyografické (EMG) vyšetření odliší malou část pacientů s potenciálně léčitelnými autoimunitně podmíněnými demyelinizačními typy polyneuropatií (např. anti-MAG). Vedle EMG a průkazu autoprotolátů může odlišení těchto potenciálně ovlivnitelných demyelinizačních typů polyneuropatií napomoci také MR či ultrazvukové vyšetření nervových plexů a periferních nervů. Zejména k průkazu amyloidózy je možné využít biopsii tuku či periferního nervu. Terapeuticky se kromě léčby základního maligního onemocnění uplatňuje fyzioterapie a léčba neuropatické bolesti a dalších pozitivních senzitivních symptomů pomocí antiepileptik či antidepresiv, případně opioidů.

5.1.5 POEMS syndrom

Vzácným onemocněním, manifestujícím se vedle polyneuropatie také organomegalii, endokrinopatií, monoklonální gamapatií a kožními projevy (skin changes), je tzv. POEMS syndrom. Je obvykle asociován s osteosklerotickým myelomem. Polyneuropatie zde bývá

iniciálním a obvykle dominujícím klinickým projevem. Iniciálně je obvykle senzitivní, následně se přidává složka motorická vedoucí k rozvoji paréz a to často distálních i proximálních. Elektrofyzilogicky jde o smíšené axonálně-demyelinizační postižení, v mozkomíšním moku bývá výrazně elevovaná celková bílkovina. Biopsie periferního nervu prokazuje zánětlivé infiltráty v epi- i endoneuriu a smíšené axonálně-demyelinizační změny. Polyneuropatie je obvykle progredující. Výjimečně může být u pacientů s MM poškozen i mozek (63, 64).

5.2 Hyperviskozita

Vysoké hodnoty celkové bílkoviny způsobují hyperviskozitu, která ovlivňuje tok krve důležitými orgány. Viditelná je na očním pozadí, a se proto při hodnotách celkové bílkoviny nad 100 g/l doporučuje provést vyšetření očního pozadí a pokud jsou známky hyperviskozity, tak provedení plazmaferézy (65, 66). Postižení očního pozadí se vyskytuje u pacientů s hyperviskózním syndromem. U pacientů dochází ke zhoršení zrakové ostrosti. Na fundu obou očí nacházíme dilataci sítnicových arterií a vén, ve všech kvadrantech jsou přítomny kaňkovité či plaménkovité hemoragie. Při závažných formách onemocnění může být v dolní části sítnice přítomno serózní odchlípení sítnice či edém terče zrakového nervu. V makule se objevuje edém.

Při vyšetření optickou koherenční tomografií je patrna intraretinální tekutina, v zevních vrstvách sítnice jsou přítomny hyperreflektivní body. U pokročilejších stadií se v makule objevuje ablace neuroretiny.

Při vyšetření fluorescenční angiografií je zřejmá dilatace a tortuozita cév, typickým nálezem je absence prosakování v makule.

V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba odlišit kmenovou žilní okluzi sítnicové vény či diabetickou retinopatii (65, 66).

5.3 Kryoglobulinemie

Vlastnosti kryoglobulinu mívají nejčastěji molekuly monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, proto podrobně rozeberáme kapitolu kryoglobulinemie v textu o Waldenströmově makroglobulinemii. Ale monoklonální imunoglobuliny typu IgG či IgA mohou mít také charakter charakter kryoglobulinu, byť s nižší frekvencí oproti monoklo-

nálnímu IgM. To znamená, že při poklesu pod určitou teplotu dochází k jeho gelifikaci nebo precipitaci, a tím k poruše průtoku v cévách. Kryoglobulinemie může mít různé projevy tak, jak je popisují citované publikace. Tedy nejen klasické trofické defekty prochlazených aker, tedy prstů HK či DK. Někdy vaskulitida způsobená kryoglobulinemií způsobuje trofické defekty. Velmi atypické jsou změny ušních boltců, které mohou na první pohled vypadat jako zánětlivé změny se zduřením boltce. Jindy kryoglobulinemií vytvořené imunokomplexy poškozují ledviny.

Pokud se jednou kryoglobulin prokáže, pak je nutno na vyšetření vždy transportovat vzorky krve ve vodní lázni 37 st. teplé, obvykle v termosce (67–71). Podrobněji

se kryoglobulinemii věnujeme v článku o Waldenströmově makroglobulinemii. Zde jen připomeneme základní fakta o kryoglobulinemii tabulkou č. 2.1.

5.4 Imunodeficit

U pacientů s MM dochází k potlačení tvorby funkčních gamaglobulinů. Pokud má pacient například myelom typu IgA, tak bude mít monoklonální IgA a tím i celkový IgA zvýšený, ale IgG a IgM bude mít snížené pod fyziologickou hranici a stejně bude mít snížen i polyklonální IgA. Pokud bude mít pacient MM tvořící jen volné lehké řetězce, tak uvidíme snížené imunoglobuliny IgA, IgG a IgM. Takže laboratorně budeme mít před sebou obraz imunodeficitu. A se snížením aktivity

B-buněčné odpovědi jde ruku v ruce i snížení T-buněčné odpovědi.

Proto u pacientů se symptomatickým MM jsou častější infekce, než bylo u pacienta zvykem před propuknutím nemoci, a proto často herpes zoster ohlašuje další progresi nemoci, s níž je spojen i další pokles aktivity T-buněčné imunity (72–74).

5.5 Mnohočetným myelomem indukovaná systémová zánětlivá reakce se zvýšenou či vysokou hodnotou CRP

Některé formy MM jsou spojeny se systémovou zánětlivou reakcí, které se u lymfomů říká B-symptomy. Tedy subfebrilie a později febrilie, noční pocení, patologická únava.

Tabulka 2.1

Kryoglobulinemie	Typ I	Typ II Smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinemia – MC)	Typ III Smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinemia – MC)
Třídy imunoglobulinu, které tvoří kryoglobulin	IgM (nejčastější) IgG (IgG2, IgG3) IgA (výjimečně) FLC (výjimečně) Obvyklé koncentrace 5–20 g/l	M-IgM vázající IgG M-IgG vázající IgG M-IgA vázající IgG (vzácně) Obvyklá koncentrace 1–5 g/l	IgM vázající IgG IgM vázající IgG+IgA IgG vázající IgA a FLC Obvyklá koncentrace do 1 g/l
Klonalita	Monoklonální Ig	Jeden, či více monoklonálních imunoglobulinů vázajících se na polyklonální imunoglobuliny, monoklonální Ig má tedy vlastnost autoprotilátky	Polyklonální imunoglobuliny, případně oligoklonální imunoglobuliny vázající se na další polyklonálních imunoglobuliny (mikroheterogenita)
Smíšená kryoglobulinemie	Typ I netvoří smíšenou kryoglobulinemii	Typ II tvoří smíšenou kryoglobulinemii	Typ III tvoří smíšenou kryoglobulinemii
Frekvence výskytu (zde záleží výběru pacientů do souboru)	25–30 %	25 %	50 %
Nemoci, které mohou být provázené kryoglobulinemií	MGUS, doutnající MM, morbus Waldenström, makroglobulinemie MM Jiné lymfoproliferativní nemoci	Autoimunita: Sjögrenův syndrom, SLE, RA LPD: B-cell lymfom NHL Solidní tumory Cold-agglutinin disease Infekce: Chronická HCV jiné: (HIV, HBV) Esenciální MC (neznámá příčina)	Autoimunita: SLE, RA biliární cirhóza solidní tumory infekce: HBV, HIV, Epstein-Barr cytomegalovirus endokarditis, spirochetózy fungální infekce parazitózy Esenciální MC (neznámá příčina)
Klinické projevy	Kožní manifestace: Purpura, akrocyanóza, kožní nekróza, kožní ulcerace, livedo reticularis, gangréna, akrocyanóza, Raynaudův syndrom Mimokožní manifestace: Periferní neuropatie, poškození ledvin, kloubní postižení, systémová vaskulitida	Kožní manifestace: Meltzerova triáda: purpura, artralgie, slabost a další, jako v předchozím sloupci, akrocyanóza, kožní nekróza, kožní ulcerace, livedo reticularis Postižení vnitřních orgánů: ledvin: membranoproliferativní glomerulonefritida; neuropatie, výjimečně závažné manifestace typu intestinální ischemie, alveolární hemoragie, postižení CNS a myokardu či jater	<i>Kožní postižení</i> <i>Periferní neuropatie</i> <i>Poškození ledvin</i> <i>Poškození kloubů</i>
Biologické markery	RF-IgM/IgG Type I: + FLC	Protilátky (Auto Antibody -Ab) (ANA, ENA, AMA) Hypokomplementemie (↓ C3, ↓ C4, ↓ CH50) RF-IgM/IgG Typ II: ++ Typ III: ++ FLC: κ: ++; λ: +	

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu; MM – mnohočetný myelom; SLE – systémový lupus erythematosus; RA – revmatická artritida; LPD – lymfoproliferativní poruchy; NHL – non-Hodgkin lymphoma; HCV – hepatitis C virus; HIV – human immunodeficiency virus; HBV – hepatitis B virus; MC – mixed cryoglobulinemia; CNS – centrální nervový systém; RF – revmatoidní faktor; ANA – antinukleární antibodies; ENA – extractable nuclear antigens; AMA – anti-mitochondriální antibodies; FLC – free light chain

A s progresí nemoci se tato zánětlivá reakce může zesilovat, při dosažení remise opět klesá, aby se při relapsu znovu objevila. Tento příznak u MM není tak častý jako třeba u Hodgkinovy nemoci, ale existuje. Popsali jsme i pacienta, u něhož systémová zánětlivá reakce provázená anémií chronických chorob byla jediným příznakem myelomu, protože tento pacient neměl postižení skeletu. U pacientů s těmito příznaky je možné diagnózu stanovit při postupu dle doporučení pro diagnózu horečky nejasného původu, FUO (75–77).

5.6 Koagulopatie, trombembolické a hemoragické komplikace

MM má vliv na koagulaci, jak je v četných publikacích popsáno. U pacientů dříve neléčených se přítomnost MM projeví častěji trombofilními stavy než hemoragickými. V našem souboru jsou pacienti, u nichž se na mnohočetný myelom přišlo v rámci pátrání po opakovaných plicních emboliích, nebo po stanovení diagnózy plicní hypertenze velmi pravděpodobně následkem sukcesivní plicní embolizace. Pokud se u pacientů s trombembolií nejasného původu provede vyšetřování příčin, může být občas zastižen mezi jinými příčinami i dříve nepoznaný mnohočetný myelom (79–82).

Proto na specializované koagulační ambulanci se u pacientů s anamnézou trombózy nebo embolie plicní provádí vyšetření elektroforézy s imunofixací s cílem odhalit případný monoklonální imunoglobulin a FLC, který může být právě tou získanou trombofilní predispozicí. A tak koagulační specialisté již odhalili mnoho pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž porucha hemostázy byla první a dominující poruchou.

Současně, kromě této trombofilní predispozice, pacienti s monoklonální gamapatií či MM mohou krvácet, nebo se může jednat i o získanou formu von Willebrandovy choroby (léčí se podáváním IVIG 2 dny po sobě před operací).

Proto v případech plánovaných operačních výkonů u pacientů se známou diagnózou MM je určité vhodné došetřit kromě základní koagulace i primární hemostázu, minimálně tedy: PFA 100 a agregaci trombocytů (po kolagenu, ristocetinu, ADP a epinfrinu) a hladinu FVIII a vWF:Ac. Pro vyhodnocení těchto

výsledků je již třeba odborníka – specialistu na koagulaci.

5.7 Kožní projevy

Kožní projevy monoklonálních gamapatií jsou vzácné. Popsány jsou v kapitole o monoklonálních gamapatiích klinického významu (83–86). Naprosto stejné kožní problémy mohou provázet mnohočetný myelom. A někdy mnohočetný myelom v pokročilém stadiu vytváří i extramedulární ložiska v kůži, obvykle různé velké lividní noduly.

5.8 Ovlivnění laboratorních metod monoklonálním imunoglobulinem

Monoklonální imunoglobulin výjimečně způsobuje falešné zvýšení některých laboratorních parametrů, proto nález abnormální laboratorní hodnoty, pro níž není vysvětlení, by měl být důvodem k zamyšlení, zda nemůže jít o interferenci M-Ig s laboratorní metodou (87).

5.9 Extramedulární myelom

Proliferace myelomových buněk zpočátku vyžaduje mikroprostředí kostní dřeně, a proto probíhá pouze v krvetvorné kostní dřeni. Později, s další dediferenciací, a tím pádem i zvýšením agresivity, tyto buňky mohou přestat být závislé na mikroprostředí kostní dřeně a začnou se šířit i mimo ni a tvořit extramedulárně ložiska vedle kostí, nebo zcela izolovaně od kostí začnou infiltrovat měkké tkáně, jak popsal Pour a Bladé, ale i další (88, 89, 90).

Jak v úvodu uvedeno, v době stanovení diagnózy již bývají přítomna extramedulární ložiska, ale jen v malém procentu a v průběhu nemoci se jejich četnost zvyšuje. Při pohledu na problém extramedulárních ložisek mnohočetného myelomu můžeme konstatovat, že jejich četnost přibývá, a to z důvodu prodlužování délky života s mnohočetným myelomem a také díky lepším diagnostickým podmínkám. To způsobuje hlad po informacích o řešení těchto komplikací, a z toho důvodu vydala v roce 2021 evropská expertní skupina (European Myeloma Network) podrobný přehled věnovaný diagnostice a léčbě této komplikace (91).

V roce 2022 vychází rozsáhlá analýza CMG sepsaná Martinem Štorkem identifikující pacienty s vysokým rizikem vzniku sekundárního extramedulárního ložiska myelomu (90).

A na závěr části o příznacích MM vkládáme tabulku 2.2, níž jsou vyjmenovány problémy, z nichž i každý samostatně je indikací k provedení skríninku přítomnosti MM.

Příznaky MM z kategorie CRAB ale i další, které mohou tuto chorobu ohlašovat, tedy signalizovat transformaci z MGUS do symptomatického MM, a které mohou později signalizovat relaps nemoci.

6 Stanovení diagnózy

Vývoj monoklonální gamapatie typu MGUS do symptomatického MM je kontinuální proces, stejně jako lidské stárnutí. My lidé si však pro kontinuální biologické proměny stanovujeme kritéria, dle nichž jednotlivé fáze pojmenováváme (92, 93, 94). A tak i pro monoklonální gamapatie jsou stanovena kritéria, viz tabulka 2.3. V podstatě se rozlišují tři kategorie, termíny pro jejich pojmenování se však v průběhu času mění:

- v kostní dřeni není prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$, ale je přítomen M-Ig a nedochází k poškození pacienta, a tedy není nutná léčba,
- v kostní dřeni již je prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$ a je přítomen M-Ig, ale nedochází k poškození pacienta, a tedy není nutná léčba,
- v kostní dřeni je již prokazatelná klonální plazmocelulární proliferace $\geq 10\%$, je přítomen M-Ig a dochází k poškození pacienta, a tedy je nutná léčba!

Níže prezentovaná kritéria pro tato stadia používají označení:

- Monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS,
- doutnající mnohočetný myelom,
- mnohočetný myelom.

Před několika lety se používalo označení MGUS, asymptomatický MM a symptomatický MM. Je to hraní se slovíčky, s terminologií, které se objevuje v průběhu času publikací, podobně jako ve městech se v průběhu času mění jména ulic a někdy se mění i jména měst, viz publikace Rajkumara nazvaná Every year a new standard? (95).

Z tohoto vývoje je vidět, že i do budoucna se budou objevovat pro jednotlivé biologické formy vývoje monoklonální gamapatie nové

Tabulka 2.2 Příznaky MM z kategorie CRAB, ale i další, které mohou tuto chorobu ohlašovat, tedy signalizovat transformaci z MGUS do symptomatického MM, a které mohou později signalizovat relaps nemoci

Situační, kdy musí lékař v rámci diferenciální diagnostiky pomyslet i na MM a provést vyšetření, která MM potvrdí či nepotvrdí	
Příznak	Okolnosti, které zvyšují pravděpodobnost přítomnosti MM
C Hyperkalcemie, Ca nutno vyšetřit u pacienta s nevolností, zvracením, slabostí, žízní, dehydratací	Parathormon je v normě či spíše přiměřeně snížený, vitamin D je v mezích normy, není známá jiná malignita, které by to mohla vyvolat, není sarkoidóza, či jiné granulomatózní onemocnění, není medikace zvyšující kalcium, thiazidy, předávkování vitamínem D.
R Renální insuficience, náhodný nález zvýšeného kreatininu, případně uremický syndrom	Není zřejmá prerenální příčina, známá porucha ledvin či postrenální příčina poruchy funkce ledvin.
A Anémie	Vitamin B12, folát a vyšetření železa, tedy Fe, jeho vazebné kapacity a ferritinu jsou v normě, v anamnéze nejsou ztráty krve, nejsou známky hemolýzy (zvýšený bilirubin, volný Hb v séru), není zcela zřetelné jiné vysvětlení typu známého poškození ledvin, či známá jiná příčina anémie chronických chorob.
B Kostní postižení Vždy vznést podezření na maligní příčinu bolestí, pokud v anamnéze zjistíme postupně se zvyšující intenzitu bolestí, nebo vyzařování bolesti do Haedových zón, nebo bolest bez traumatu v místě, kde dříve nebyla	Na zobrazovacích vyšetřeních jsou zřetelná osteolytická ložiska (rentgenový snímek nebo CT či MR zobrazení), případně radioizotopové vyšetření prokazuje zvýšenou akumulaci radiofarmaka (FDG-PET/CT nebo FDG-PET/ MR) ložiskově ve skeletu. (Scintigrafii skeletu při podezření na MM nelze indikovat, může být falešně negativní), nejedná se o zlomeninu po známém úrazu, je přítomna patologická fraktura v kterékoliv lokalizaci, je difúzní osteoporóza a není odpovídajícími vyšetřeními vyloučen myelom.
M-Ig	Je přítomný, jak uvedeno v kritériích, pouze u malé části se jedná o nesekreční MM, případně o myelom typu IgD, kdy je stanovení M-IgD obtížné. Asi u 20 % jsou tvořeny pouze klonální volné lehké řetězce ale ne kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu.
Další možné projevy MM, které nejsou uvedeny v kategorii CRAB, spadající do kategorie monoklonální gamapatie klinického významu	Neurologické problémy způsobené kompresí nervových struktur s vyzařováním bolestí do odpovídajících Haedových zón či senzitivní neuropatie či nově vzniklé motorické poruchy, systémová zánětlivá reakce čili B symptomy, časté infekce vlivem B i T buněčného imunodeficitu, trombembolické komplikace či poruchy hemostázy, kryoglobulinem způsobené problémy.

a nové termíny, biologická podstata se však měnit nebude.

Ale ač se uvedená kritéria zdají být velmi striktní, tak stejně je na umění a zkušenosti ošetřujícího hematologa, aby poznal, kdy již je nutno začít léčbu a kdy je ještě možno posečkat a nezatěžovat pacienta předčasnou léčbou. Tomu se říká „umění léčit“ a chce to praxi a umění vnímat pacienty a jejich nemoci.

6.1 Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni

Morfologická kritéria jsou založena na stanovení počtu plazmocytů v kostní dřeni, ale taková kritéria nedefinují metodu vyšetření kostní dřene, zda stačí cytologické vyšetření aspirátu kostní dřene či zda je nutné histologické hodnocení válečku kostní dřene získaného trepanobiopsií a případně i histologické hodnocení koagula kostní dřene získané při trepanobiopsii lopaty kosti pánevní, případně aspirací ze sterna. Výjimečně je nutné požádat ortopeda o cílený odběr z podezřelého ložiska. A v poslední době je vítaným pomocníkem

flowcytometrie, i když její výsledky nejsou zatím obsaženy v kritériích!

Počet plazmocytů vždy závisí na typu odběru, při cytologickém hodnocení aspirátu kostní dřene je nalezeno vždy méně plazmocytů než při hodnocení trepanobiopsického válečku či hodnocení koagula aspirované kostní dřene. A tak je i na hematologovi, jakou metodu zvolí. Když očekává masivní infiltraci kostní dřene, stačí pro diagnostiku sternální punkce.

Pokud se očekává střední infiltraci kostní dřene a chceme jednoznačně prokázat její infiltraci, tak upřednostní metodou trepanobiopsie. V případě IgM gamapatie vždy upřednostňujeme trepanobiopsii před aspirační cytologií, která u IgM gamapatií je pro jejich diagnostiku málo přínosná (96–98).

6.2 Průkaz kostních ložisek

A podobně je to s průkazem kostních ložisek. Klasické rentgenové snímky jsou méně senzitivní a menší osteolytická ložiska nemusí být na rentgenových snímcích vidět. Velmi špatně se osteolytická ložiska identifikují

na rentgenových snímcích lopatek, sterna a v páni.

Celotělové MR či CT zobrazení umí odhalit ložiska, která na klasických rentgenových snímcích nejsou vidět. Proto se dnes pro vstupní vyšetření preferuje low-dose celotělové CT skeletu. Kostní struktury jsou dosti kontrastní, proto zde stačí low-dose pro jejich rozpoznání, zatímco pro rozlišení měkkých struktur low-dose CT není dostačující. A nejcitlivěji odhalí kostní ložiska pozitronová tomografie, tedy FDG-PET/CT nebo FDG-PET/MR zobrazení. Tato vyšetření excelentně zobrazí i extramedulární ložiska, která na rentgenových snímcích či na low-dose CT nejsou zřetelná (99). Prostě uvedená kritéria definují, co označit jako poškození organismu, ale vždy závisí na senzitivitě metody, kterou použijeme, zda je odhalíme či neodhalíme. A opět záleží na klinickém citu ošetřujícího hematologa, aby pojal správné podezření a ve správný čas indikoval senzitivnější vyšetření (99). Z uvedeným vyšetřením se nejvíce cení FDG-PET/

CT vyšetření. Při low dose CT vyšetření jsou dobře zřetelné hydroxyapatitové struktury skeletu a míra akumulace FDG v ložiscích informuje o aktivitě nemoci. A tak někdy vidíme, že zatímco laboratorně je nemoc v remisi, tak některá ložiska nabývají na aktivitě a zřejmě v nich dochází k nesekrečnímu relapsu. FDG-PET/CT vyšetření vyhodnotí, zda se podařil záměr kurativní radioterapie a ložisko vyhaslo, nebo zda je stále aktivní a je třeba ještě navýšit dávku záření. Prostě FDG-PET/CT dnes přináší informace o chování jednotlivých ložisek myelomu v těle, někdy po léčbě některá ložiska ztrácí aktivitu, zatímco jiná zesilují akumulaci. Tedy jsem svědky divergentní léčebné odpovědi, což před zavedením FDG-PET/CT do klinické praxe byly nepředstavitelné věci.

Lze říci, že zobrazení pomocí FDG-PET/CT, ale i případně FDG-PET/MR přineslo převrat do sledování aktivity mnohočetného myelomu.

6.3 Kvantita monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců

Na aktivitu nemoci v průběhu léčby usuzujeme dle vývoje kvantity M-Ig, ale i dle kvantity celkových imunoglobulinů. Výsledek kvantity celkových (polyklonálních i monoklonálních) imunoglobulinů máme někdy v den odběru, tedy v den ambulantní kontroly a vzestup celkového IgG nám může napovědět, že se bude zvyšovat i koncentrace M-IgG. Vyhodnocení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu obvykle trvá více dní.

A stejně tak vždy stanovujeme i volné lehké řetězce, protože při progresi nemoci může dojít k dediferenciaci klonálních plazmocytů a ty buď produkují stále stejné kvantum kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu, nebo se jeho produkce dokonce snižuje, ale dojde k nárůstu absolutní hodnoty poměru FLC neboli dojde ke zvýšení koncentrace pro chorobu typického typu volného lehkého řetězce lambda nebo kappa. Anglická literatura pro něj používá termín *involved free light chain*.

Těto změně se říká *light chain escape*, starším termínem též *Bence Jones escape*. V době, kdy ještě neexistovalo stanovení FLC v séru, se na jejich tvorbu usuzovalo pouze z koncentra-

ce monoklonálního imunoglobulinu v moči, kterým často byly volné lehké řetězce neboli Bence-Jonesova bílkovina. A pro situaci, kdy koncentrace M-Ig v séru zůstávala stejná, ale v moči se zvýšil odpad monoklonálního imunoglobulinu/24 hodin, byl použit termín *Bence Jones escape* (99–102).

6.4 Další sledované parametry

Při kontrolách sledujeme i další parametry, vývoj kreatininu, kalcemie a také CRP. U pacientů, u nichž zánětlivá reakce s vysokým CRP provázela aktivitu choroby, tato zánětlivá reakce při účinné léčbě poklesne, ale při relapsu u nich dojde opět k vzestupu CRP, ale obvykle nedojde ke vzestupu prokalcitoninu. Rozlišit, zda systémová zánětlivá reakce je způsobena infekcí či MM, je prostě někdy problémem. Laboratorní vyšetření se stanovením monoklonálního imunoglobulinu, stanovením celkových imunoglobulinů (monoklonálních i polyklonálních imunoglobulinů typu IgG, IgM, IgA) a volných lehkých řetězců v séru a odpadu M-Ig močí za 24 hodin jsou standardně sledované parametry, které jsou uvedeny v kritériích, uvedených v tabulce 2.3.

A v posledních letech je k dispozici FDG-PET/CT či FDG-PET/MR vyšetření. Tato vyšetření excelentně informují o aktivitě nemoci. Někdy vidíme smíšenou odpověď, v některých částech těla je pokles akumulace FDG v myelomových ložiscích, zatímco v jiných je vzestup akumulace FDG, a to vše v době, kdy se biochemicky nemoc zdá být stabilní. Zobrazení s pomocí aplikací FDG tedy přineslo další poznání o ložiscích s různou aktivitou nemoci.

7 Léčba mnohočetného myelomu (MM)

Léčba MM je vždy multimodální. Dominantní roli zde hraje medikamentózní léčba protimyelomovými léky. Sem patří glukokortikoidy, klasická cytostatika a nové léky ze skupiny biologické léčby, které cílí na některé, pro maligní plazmocytomy velmi důležité signální cesty a od roku 2015 i monoklonální protilátky zaměřené proti antigenům myelomových buněk. Své místo v léčbě ale má dlouhodobě radioterapie, dále pak operační léčba patologických fraktur, podpůrná léčba (bisfosfonáty, léčba defektu imunity) a léčba bolesti.

Mayo Clinic v USA používá členění mnohočetného myelomu dle cytogenetických nálezů (tabulka 2.4) a toto členění má vliv i na terapii dle léčebných doporučení Mayo Clinic (www.msma.org). Zatím však není toto doporučení akceptováno v doporučení evropské expertní skupiny (European Myeloma Net).

7.1 Medikamentózní léčba MM

7.1.1 Léčba mnohočetného myelomu má charakter léčby chronického onemocnění

Dostupné léčebné postupy mají potenciál u většiny pacientů dosáhnout remise nemoci, ne ji však zcela eradikovat. Pouze u části nemocných se dosáhne dlouholetého bezpříznakového přežití (více než 10 let). Proto, podobně jako u dalších nemocí, u nichž současná medicína umí pouze navodit remisi, ne je zcela eradikovat, je zahájení léčby indikováno až v případě, kdy nemoc svou přítomností svému nositeli zřetelně ubližuje neboli má symptomy. Pacienti s asymptomatickou formou se pouze sledují a léčba se u nich zahajuje až při zřetelných symptomech nemoci. Typ léčby se odvíjí od věku a celkového stavu nemocného. Pro pacienty mladší 65–70 let patří do léčebného schématu stále již přes 20 let vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk. Alogenní transplantace se nestala standardním postupem, je na ni pohlíženo stále jako na experimentální léčbu, které by měla probíhat pouze v rámci klinických studií.

Léčba MM má dnes charakter léčby chronické nemoci. Cílem je dosáhnout vymizení klinických známek aktivity nemoci, takzvané remise. Poté je možno léčbu přerušit, anebo podat léčbu udržovací. Pacienti chodí na kontroly v intervalech 1–2 měsíce s cílem včas zjistit případný relaps nemoci a obnovit léčbu, obvykle jinými léky, než byly použity v předchozí linii léčby.

7.1.2 Léků pro mnohočetný myelom rychle přibývá

Počet léků pro mnohočetný myelom poměrně rychle přibývá, a tak názory na to, co považovat za optimální léčbu se neustále vyvíjejí a upravují dle výsledků posledních klinických studií a také dle toho, co je plátce zdravotní péče ochotný uhradit.

Tabulka 2.3 International Myeloma Working Group diagnostická kritéria pro MM a další plazmocytní choroby publikovaná v roce 2014 (87, a 88)

Porucha či choroba	Definice
Non-IgM MUGS	Musí být splněna všechna tři kritéria: ■ monoklonální imunoglobulin/S (non-IgM typ) < 30 g/l ■ počet klonální plazmatických buněk je v kostní dřeni < 10 %* ■ absence poškození typu hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostních ložisek (CRAB), která by mohla vzniknout vlivem plazmotelulární proliferace
Doutnající MM (Smoldering MM)	■ Musí být naplněna obě kritéria: ■ monoklonální imunoglobulin/S (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l, nebo v moči je přítomný monoklonální imunoglobulin ≥ 500 mg/24 h a/nebo počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni je v rozmezí 10–60 % ■ absence projevů definujících myelom a absence depozit amyloidu
Mnohočetný myelom (Multiple myeloma)	Obě kritéria je nutno splnit ■ počet klonální plazmocytnů v kostní dřeni ≥ 10 % nebo z biopsie je prokázán kostní nebo extramedulární plazmocytnom ■ musí být přítomen jeden či více projevů definujících myelom Průkaz poškození orgánů, které mohla způsobit přítomná plazmotelulární proliferace, speciálně: a) hyperkalcemie: kalcium/S > 0,25 mmol/l nad horní fyziologickou hranici, tedy > 2,75 nmol/l b) renální insuficience s kreatininovou clearancí < 40 ml/minutu nebo sérový kreatinin > 177 nmol/l (> 2 mg/dl) c) anémie: koncentrace hemoglobinu snižená > 20 g/l pod dolní limit nebo hodnota hemoglobinu < 100 g/l d) kostní ložiska: jedno nebo více osteolytických ložisek na rentgenových snímcích skeletu, nebo při CT zobrazení, případně FDG-PET/CT zobrazení Anebo je alespoň jedna z následujících známek časného myelomu: a) počet plazmocytnů v kostní dřeni ≥ 60 % b) poměr volných lehkých řetězců (involved : uninvolved FLC) ≥ 100, přičemž koncentrace (involved free light chain) musí být ≥ 100 mg/l) c) > 1 fokální ložisko na MR zobrazení ale nejméně o velikosti 5 mm
MGUS typu IgM (IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS))	Musí být splněna všechna tři kritéria: ■ monoklonální imunoglobulin typu IgM (M-IgM) < 30 g/l ■ lymfoplazmocytnární infiltrace kostní dřene je < 10 % dle Mayo Clinic anebo není přítomna lymfoplazmocytnární infiltrace kostní dřene bez početního kritéria ■ není anémie, nejsou B-symptomy (systémová zánětlivá reakce, není hyperviskozita, lymfadenopatie, nebo hepatosplenomegalie, která by mohla být způsobena lymfoproliferativním onemocněním)
MGUS z lehkých řetězců (MGUS-FLC) (Light chain MGUS)	Musí být splněna tato kritéria: ■ abnormální poměr FLC (< 0,26 nebo > 1,65) ■ zvýšená hladina klonálního lehkého řetězce (involved light chain), tedy zvýšená hodnota kappa FLC u pacientů s FLC poměrem > 1,65 anebo zvýšená koncentrace lambda FLC u pacientů s poměrem FLC < 0,26 ■ není prokazatelný těžký řetězec monoklonálního imunoglobulinu při provedení imunofixační elektroforézy ■ není přítomno žádná orgánové poškození, které by bylo možné přisoudit plazmocytnární proliferaci a volným lehkým řetězcům ■ počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni < 10 %, ■ monoklonální imunoglobulin v moči < 500 mg/24 h
Solitární plazmocytnom	Musí být splněna všechna 4 kritéria: ■ bioticky prokázáno solitární ložisko v kosti či v měkkých tkáních, v němž jsou prokazatelně přítomny klonální plazmatické buňky ■ normální nález v kostní dřeni bez přítomnosti klonálních plazmatických buněk ■ normální nález při rentgenovém vyšetření celého skeletu doplněného o MR anebo CT zobrazení páteře a pánve (vyjma solitárního ložiska plazmocytnom) ■ absence orgánového poškození, jako je hyperkalcemie, renální insuficience, anémie či jiná kostní ložiska (CRAB), které by mohlo být přisouzeno lymfoplazmocytnární či plazmocytnární proliferaci
Solitární plazmocytnom s minimálním postižením kostní dřene	Musí být naplněna všechna 4 kritéria: ■ bioticky prokázané solitární ložisko v kosti nebo v měkkých tkáních s průkazem přítomnosti klonálních plazmatických buněk, ■ počet klonálních plazmocytnů v kostní dřeni je < 10 % ■ normální nález při rentgenovém vyšetření celého skeletu doplněného o MR anebo CT zobrazení páteře a pánve (vyjma primárního solitárního ložiska) ■ absence orgánového poškození, jako je hyperkalcemie, renální insuficience, anémie či jiná kostní ložiska (CRAB), které by mohlo být přisouzeno lymfoplazmocytnární či plazmocytnární proliferaci
Plazmotelulární leukemie	Do roku 2021 platila definice vyžadující průkaz plazmocytnů v periferní krvi v počtu > 20 %, V roce 2021 byla ustanovena nová kritéria plazmotelulární leukemie. Pro stanovení diagnózy plazmotelulární leukemie je dostačujících 5 % a více plazmocytnů v periferní krvi

Intenzita léčby se vždy musí přizpůsobit toleranci pacienta a jeho komorbiditám, u pacientů v dobrém klinickém stavu podáváme obvykle trojkombinace léků s odlišným mechanismem účinnosti, pacientům s nižší tolerancí zátěže pak jen dvojkombinace. S příchodem daratumumabu se začaly testovat čtyřkombinace, obsahující daratumumab, další dva protimyelomové léky a glukokortikoid, obvykle dexametazon.

Tento text je zaměřen dominantně na diagnostiku této nemoci, a tak zájemce o podrobné informace, jaké léky jsou považovány za optimální v roce 2022, odkazujeme na citované publikace. Léky dostupné v roce 2022 shrnuje tabulka 2.5. Součástí jsou vždy glukokortikoidy, které mají potenciál ničit myelomové buňky podobně jako u jiných maligních lymfoproliferativních chorob (103).

Uměním specialisty na léčbu MM je tyto léky vyskládat do kombinací tak, aby dosáhl co nejdelšího potlačení nemoci s co nejmenšími nežádoucími účinky a aby se nedostal konfliktu se zástupci plátce zdravotní péče (revizními lékaři). Proto musí pečlivě sledovat měnící se předpisy SÚKL a informace pojištěnoven o úhradách léčiv, které se mění někdy i vícekrát v průběhu roku, a tak se mě-

Tabulka 2.4 mSMART klasifikace mnohočetného myelomu dle cytogenetických změn, obsažená v guidelines Mayo Clinic pro léčbu (www.msmaart.org)

Genetické abnormality spojené s vysokým rizikem	Genetické abnormality spojené se standardním rizikem
- t(4;14) - t(14;16) - t(14;20) - p53 mutace - zisk 1q - RIS stage 3 - High plasma cell S-phase - GEP: hig risk signature	Další cytogenetické abnormality Trizomie t(11;14) t(6;14)
Double Hit Myeloma: jakékoliv 2 z uvedených abnormalit Triple Hit Myeloma: 3 nebo více genetických abnormalit	

ní léčebné kombinace používané pro léčbu mnohočetného myelomu. Pohled na to, co je považováno za optimální léčbu první, druhé či třetí linie se velmi rychle mění v závislosti na úhradě od pojišťovny, aktuálních doporučeních odborných společností (94) a výsledků klinických studií, jak odrážejí recentní české publikace na toto téma (104–109).

V roce 2022 používáme pro iniciační léčbu stále kombinace, jejichž fixní součástí je bortezomib a dexametazon. A k těmto dvěma lékům přidáváme buď lenalidomid nebo cyklofosamid a při renálním selhání doxorubicin. Monoklonální protilátky antiCD38 pro iniciační léčbu zatím nejsou hrazeny.

V případě recidivy nemoci již máme dostupné kombinace obsahující daratumumab nebo kombinace založené na karfilzomibu, nebo můžeme použít jiný léky ze skupiny IMiDs v monoterapii či kombinaci. Snahou je použít v další linii léčby ty léky, které pacient neměl v předchozí linii.

7.1.3 Přínos monoklonálních protilátek pro léčbu myelomu

Monoklonální protilátky se do léčebné praxe u lymfomů dostaly v letech 1997 a 1998 a až do roku 2015 se čekalo na první léčebně použitelnou protilátku pro pacienty s mnohočetným myelomem. V roce 2022 jsou k dispozici dvě léčebně používané monoklonální protilátky daratumumab a elotuzumab. Nejvíce je využíván daratumumab (Darzalex), což je

lidská IgGκ monoklonální protilátka, cílcí na antigen CD38, který hojně exprimují myelomové buňky, ale exprimují jej i četné další buňky hemopoetické linie. Daratumumab ničí myelomové buňky vícero mechanismy: indukci apoptózy, indukci fagocytózy po navázání protilátky a indukci buněčné cytotoxicity, jak popisují velmi četné publikace v domácí odborné literatuře (110–118). Daratumumab je velmi účinný lék, proto vznikla spousta klinických studií, v nichž je vyhodnocováno přidání tohoto léku k dříve používaným léčebným kombinacím. Počet studií se stává pomalu nepřehledným, a proto bylo v roce 2020–2022 publikováno několik metaanalýz hodnotících přínos daratumumabu.

Všechny citované metaanalýzy dospěly závěru, že skupiny pacientů, kteří byli léčeni režimem s daratumumabem, měly signifikantně vyšší počet celkových léčebných odpovědí, vyšší počet kompletních remisí a delší bezpříznakové přežití. Daratumumab zlepšil účinnost léčby jak u pacientů se standardním cytogenetickým rizikem, tak i u pacientů zařazených do skupiny s vysokým cytogenetickým rizikem.

Míru přínosu daratumumabu pro pacienty s MM již dříve léčené i pro pacienty dříve neléčené ilustruje obr. 2.10 a 2.11.

A na tomto místě ještě chceme zdůraznit, že daratumumab má značný přínos pro klinické jednotky, u nichž je počet klonálních plazmocytů nevelký, takže nález v kostní dřeni

ještě nenaplní diagnózu MM, ale monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce těmito buňkami produkované poškozují organismus. To je četnými studiemi prokázáno u AL amyloidózy, ale v posledních letech se objevily publikace o přínosu léčby daratumumabem pro další jednotky ze skupiny chorob nazvané *monoclonal gammopathy of clinical significance*.

V životě však nic není zadarmo, a tak prevalence neutropenií a pneumonií byla vyšší ve skupinách léčených daratumumabem (119–123). A ještě jednoho důsledku léčby antiCD38 protilátkou si musí být lékaři vědomi, při hledání vhodné transfuze je třeba postupů, které eliminují vliv cirkulujícího daratumumabu v krvi pacientů, který při běžných metodách interferuje se stanovením krevní skupiny. A pokud je nějaký lék účinný, tak jeho největší přínos se projevuje při jeho podání v rámci léčby první linie. A tak jsou snahy i u nás dostat v dohledné době daratumumab do hrazených schémat pro léčbu MM první linie, zřejmě v kombinaci s revlimidem a dexametazonem.

Protože daratumumab je nyní u nás dostupný a představuje léčivo, které zásadním způsobem zlepšilo nejen léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších chorob, tak mu věnujeme samostatný text.

A kam jde vývoj? V klinických studiích se ověřují antiCD38 protilátky s navázaným toxinem (124, 125), z nich nejvíce známý je belantamab, dále pak bispecifické protilátky a CAR-T buňky. Bispecifické protilátky a CAR-T buňky zřejmě výrazně ovlivní v dalších letech standardní léčbu MM.

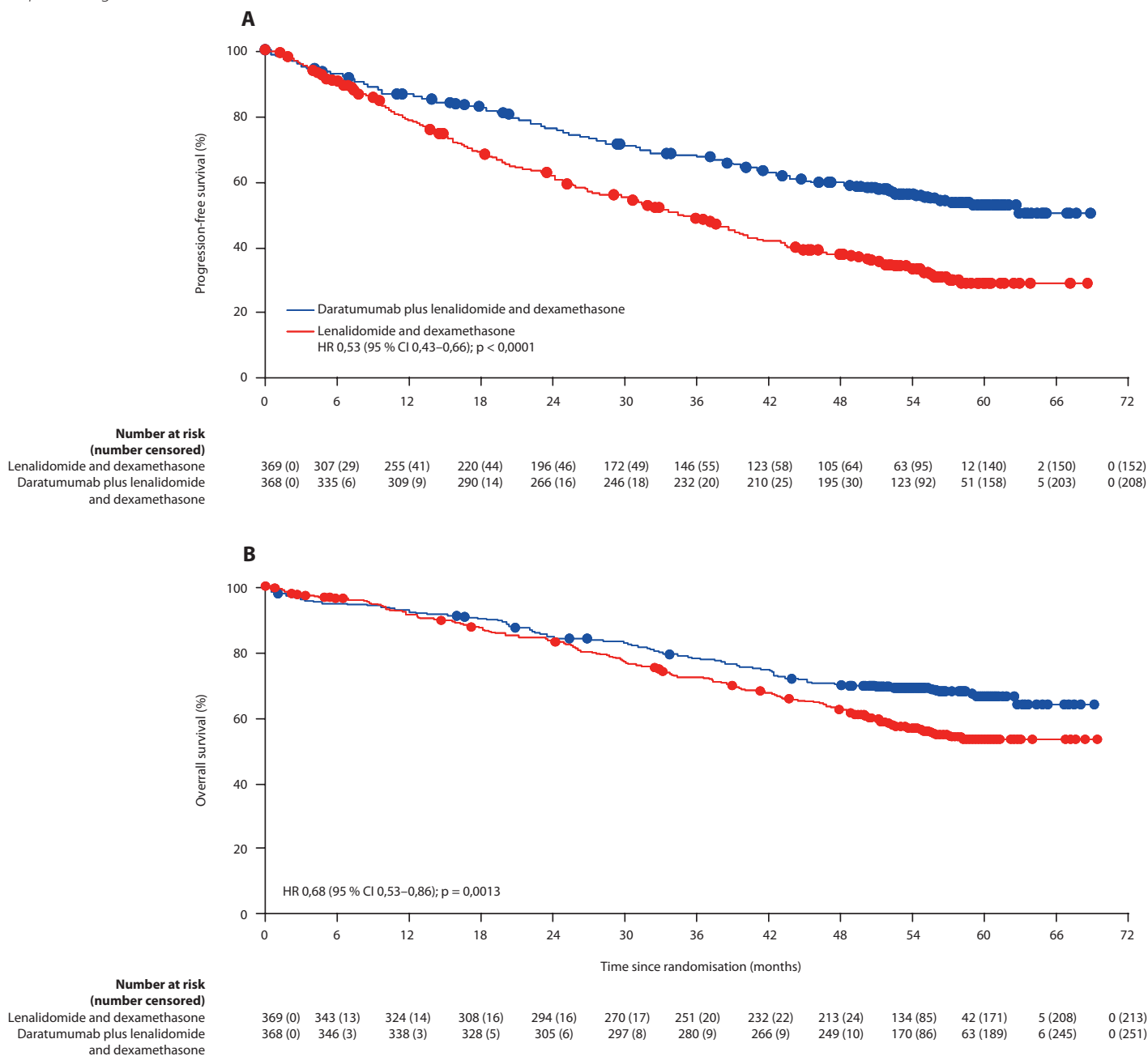
7.2 Indikace vysokodávkované chemoterapie v roce 2022

Vysokodávkovaná chemoterapie s následující transplantací kmenových krvetvorných buněk se provádí u pacientů s mnohočetným myelomem od devadesátých let minulého století, takže již 30 let. Mezitím se do praxe dostalo hodně nových léků, a proto se opakovaně řeší otázka, jaká je pozice vysokodáv-

Tabulka 2.5 Léky používané pro léčbu MM

Glukokortikoidy	Cytostatika	Inhibitory proteazomu	IMiDs	Protilátky	Jiné	Zatím jen ve studiích
Dexametazon Prednison Metylprednisolon	Cyklofosamid Bendamustin Melfalan Etoposid BCNU Melflufen	Bortezomib Karfilzomib Ixazomib	Thalidomid Lenalidomid Pomalidomid	Daratumumab Elotuzumab Belantamab Mafodotin Isatuximab	Panobinostat Venetoclax Selinexor	Bispecifické protilátky CAR-T buňky

Obr. 2.10 MAIA trial: Délka bezpříznakového přežití (PFS) a celkového přežití (OS) u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, léčených s nebo bez daratumumabu (Facon T, Kumar SK, et al. *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2021, [Internet], October 13, 2021. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6))



kované chemoterapie v době přibývajících nových léků, zda ji nenahradí používání nových účinných léků.

Poslední shrnující odpověď na tuto otázku zveřejnila organizace European Bone Marrow Transplantation na jaře 2022. V této zprávě je konstatováno, že vysokodávkovaná chemoterapie je stále doporučovaná a přínosnou součástí léčby první linie u všech pacientů, kteří ji jsou schopni podstoupit. Vysokodávkovaná chemoterapie představuje pro organismus vyšší zátěž než běžná léčba, a proto jsou pro ni vybíráni pacienti jen do určitého věku, dříve

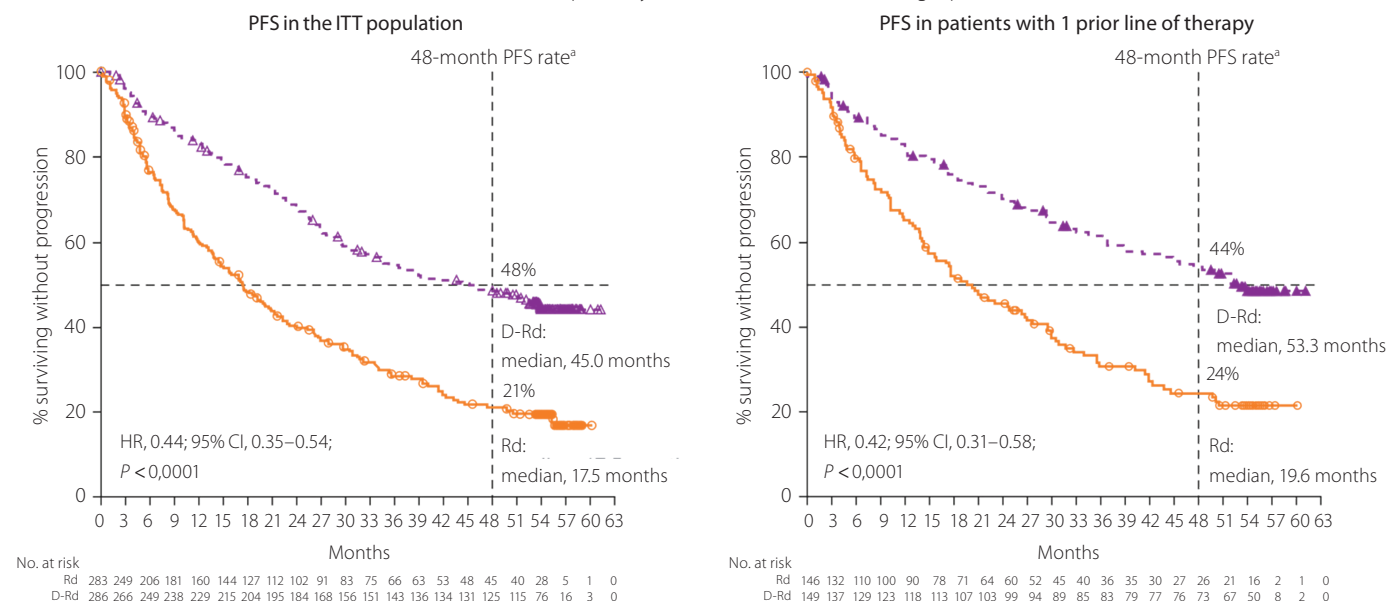
to bylo do 65 let, nyní se hranice posunula na 70 let. A pochopitelně další podmínkou je nepřítomnost dalšího závažného onemocnění.

Nejvýraznějším přínosem je vysokodávkovaná chemoterapie pro ty pacienty, kteří dosáhnou dobré léčebné odpovědi po léčbě, která předchází transplantaci (iniciální léčba). Ale i někteří pacienti, kteří na iniciální léčbu nereagují, mohou mít prospěch z vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací. Při vlastním provedení vysokodávkované léčby se nedoporučuje používat celotělové ozáření (total body irradiation – TBI),

protože to jen zvyšuje toxicitu. Přidáním bortezomibu nebo lenalidomidu k předtransplantačnímu režimu se zlepšuje účinek léčby. Dvojitá neboli tandemová transplantace byla vždy považována za účinnější než jedna, ale přínos této druhé transplantace byl prokázán pouze u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory, kteří nedosáhli kompletní remise (complete remission – CR) nebo velmi dobré parciální remise (very good partial remission – VGPR) po provedení první transplantace.

Imunomodulační léky a bortezomib, podávané po první vysokodávkované chemote-

Obr. 2.11 POLLUX trial: Délka bezpříznakového přežití (PFS) u relapsu MM léčeného s nebo bez daratumumabu (Dimopoulos MA, Oriol A, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Overall Survival Results From the Phase 3 POLLUX Trial. Presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual)



rapii jako takzvaná konsolidace a udržovací léčba představují pro tyto pacienty s nepříznivým prognostickými faktory vhodnou alternativu.

U většiny pacientů však po provedení transplantace dochází k relapsu nemoci a pro tyto nemocné je přínosem provedení následné (salvage) vysokodávkové chemoterapie s podporou autologní transplantace krvinek. Tuto další transplantaci lze sice nabídnout každému pacientovi s relabující nemocí, ale přínosem je pouze u pacientů, kteří měli po předchozí vysokodávkované chemoterapii alespoň interval bez léčby v délce 18–24 měsíců.

Relaps do 12 měsíců od první transplantace je negativním prognostickým signálem a mimo jiné signalizuje nedostatečnou senzitivitu nemoci na alkylační cytostatika.

Alogenní transplantace má sice kurativní potenciál, ale je spojená s nepřehlédnutelnou mortalitou související s touto léčbou. Klinické studie testující alogenní přístup u mnohočetného myelomu měly nejednoznačné výsledky.

CAR T-cell terapie je další alternativou pro pacienty s refrakterní nemocí.

Idecabtagene vicleucel (ABECMATM) je první buněčnou terapií schválenou FDA pro dospělé s relabujícím či refrakterním MM, kteří již měli čtyři či více linií předchozí léčby. Evropská agentura EMA doporučila další testování u pacientů 3 třemi a více předchozími

liniemi léčby. Zda léčba pomocí CAR-T cell nahradí vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací se testuje v randomizovaných klinických studiích fáze III (126).

7.3 Radioterapie

Radioterapie je nedílnou součástí komplexní léčby myelomu. Je indikována při známkách osteolýzy – zvláště v oblasti nosného skeletu. Při tomto postižení se léčebná strategie má stanovit multidisciplinární komisí, zvl. chirurgické řešení. Při nemožnosti chirurgické léčby je zvažována radioterapie, nebo jako doplnění chirurgického zákroku. Dále je indikována v případech příznaků z komprese nervů nebo CNS struktur s velmi dobrým analgetickým a rekalifikacním efektem, zlepšením neurologických potíží a kvality života. Myelom patří mezi radiosenzitivní nemoci. Vzhledem k častému zařazení autologní transplantace kostní dřeně do léčebné strategie je nutné úzce spolupracovat při volbě dávky a velikosti ozařovaného objemu s ošetřujícím hematologem.

Plánovací cílový objem (PTV), dávka, frakcionace a technika radioterapie závisí na velikosti a lokalizaci ložiska (ložisek) a také na celkovém stavu pacienta.

Možná frakcionační schémata

20–25 × 2,0 Gy (tzv. kurativní radioterapie), 10–12 × 3,0 Gy, event. jiné modifikace s ekviva-

lentní dávkou záření. Delší frakcionační schémata (10 × 3,0 Gy, 15 × 2,5 Gy, 20 × 2,0 Gy) mají lepší výsledky ve zlepšení funkčních a motorických potíží oproti krátkým režimům. V případě, že u pacientů s kratším očekávaným přežitím je cílem pouze úleva od potíží, je možné zvolit kratší schémata 5 × 4,0 Gy, příp. 1 × 8,0 Gy, případně 10–15 × 2,0 Gy u větších objemů nebo reiradiace. Pro pacienty s požadovanou dlouhodobou kontrolou se volí dávka alespoň 30 Gy v 10–15 frakcích.

Tumory rozměrem nad 5 cm

Pro tumory o velikosti do 5 cm lze za dostačující dávku považovat 40–45 Gy, pro plazmocytové tumory o větší velikosti nad 5 cm jsou doporučeny dávky vyšší až 50 Gy (důvodem jsou častější recidivy po radioterapii při větších rozměrech ložiska) (127, 128, 129). V roce 2022 již není problém ozařovat končetinu či páteř, kterou ortopedové zpevnili kovovými výztuhami. Tento kov sice mění průchod záření, ale dobrý radiační fyzik dnes umí radioterapii tak naplánovat, že i s kovovými implantáty je možná a účinná.

7.3 Operační léčba

Hematolog, který ošetřuje pacienty s myelomem, musí mít vždy spolupracující tým dalších odborníků, z nichž na prvním místě jmenujme traumatologa či ortopeda, prostě kostního chirurga, který je schopen provádět

jak osteosyntézu patologických fraktur, tak i přistoupit k preventivní operační stabilizaci postižené dlouhé kosti nebo obratle, pokud dle zobrazovacího vyšetření je zřejmé, že hrozí fraktura.

V případě, že ložisko již narušuje cortikalis, měl by se před zahájením radioterapie konzultovat kostní chirurg, zda není vhodná preventivní osteosyntéza postiženého skeletu. Ložiska mnohočetného myelomu jsou lokalizována obvykle tam, kde je krvetvorná kostní dřevina, a to nebývá distálně od loktů a kolen. Ale jsou výjimky a ložiska mohou být v distálních kostech. Obr. 2.12 ilustruje tato osteolytická ložiska před a obr. 2.13. po preventivní operaci.

Také každou patologickou frakturu obratle musí posoudit výše uvedený specialista. Jak taková patologická fraktura vypadá na klasickém snímku skeletu, zobrazuje obr. 2.14. Každou patologickou frakturu by měl vidět ortoped či kostní chirurg a je na jeho rozhodnutí, zda bude dostačující zevní fixace, nebo zda bude třeba operačního řešení.

Patologická fraktura dlouhé kosti se obvykle léčí metodou vnitřní osteosyntézy, nikoliv aplikací zevního fixátoru, jak je obvyklé u některých typů traumatické fraktury. V případě, že se objeví velké osteolytické ložisko v nosném skeletu – zejména dlouhé kosti dolní končetiny – tibie, femury, popřípadě horní končetiny – humery, kosti předloktí, které výrazně snižují nosnou funkci takto postiženého skeletu, se doporučuje provedení preventivní osteosyntézy ještě před vznikem zlomeniny. Domluva s ortopedy či traumatology na řešení velkých osteolytických ložisek s rizikem fraktury a na řešení patologických fraktur patří do komplexní péče o tyto nemocné. Po zpevnění již vzniklé patologické fraktury anebo po zpevnění ložiska, které je vysoké náchylné na patologickou frakturu, obvykle následuje cílená radioterapie na uvedené ložisko. Radioterapie má potenciál v ložisku zničit myelomové buňky, které jsou na záření dosti citlivé. Po jejich zničení pak mohou teprve převládnout hojivé procesy, které vedou ke kostnímu zhojení osteosynteticky ošetřeného myelomového ložiska. Další možnost představovaly kyfoplastika a verbroplastika poměrně obsírně popsané v české odborné literatuře (129–142).

Obr. 2.12 Osteolytická ložiska v tibii před preventivním zpevněním



Obr. 2.13 Osteolytická ložiska v tibii po preventivním zahřebování



7.4 Podpůrná léčba

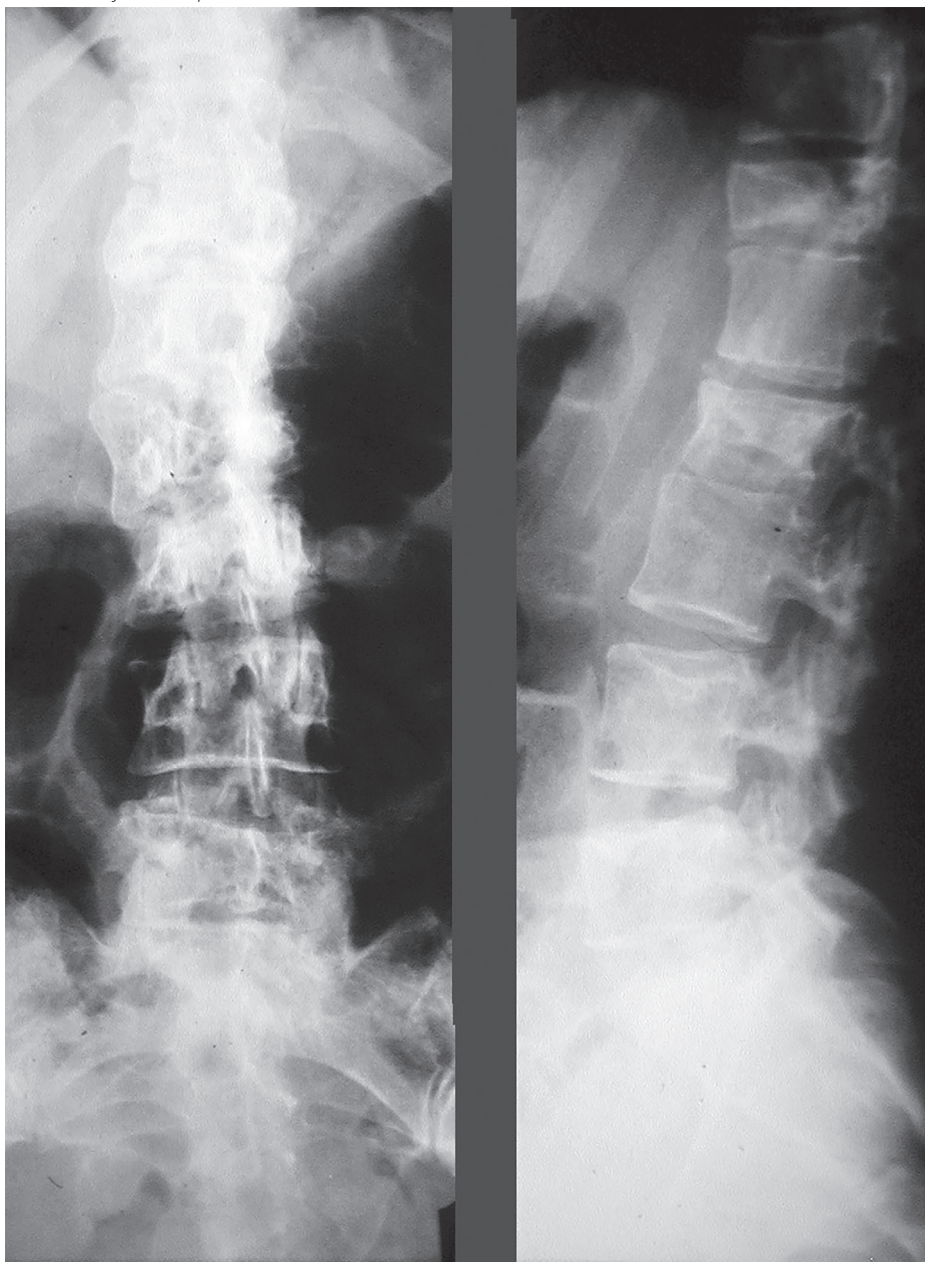
Do kategorie podpůrné léčby patří podávání bisfosfonátů, které zpomalují odbourávání kosti, ale nezastaví je docela.

Bisfosfonáty mají osteoprotektivní efekt. Na rozdíl od minulého století, kdy se věřilo, že prakticky nemají žádné nežádoucí účinky a podávaly se trvale všem pacientům s mnohočetným myelomem, tak v současnosti jsme si vědomi rizik, které představuje možnost vzniku osteonekrózy či atypických fraktur po dlouhodobějším podávání (57, 58). Bisfosfonáty jsou i v roce 2022 stále součástí léčby, ale je nutné u každého pacienta individuálně zvážit přínos a riziko a dle toho se rozhodnout, zda je podat či nepodat. U pacientů, kteří by před podáním bisfosfonátů museli podstoupit extrakci mnoha zubů, čímž by se značně zhoršila kvalita jejich života a jejich stravy, od podání bisfosfo-

nátů raději ustoupíme (143). Bisfosfonáty nepodáváme déle než 1–2 roky po dosažení kompletní remise nemoci. Opět je na umění hematologa, aby tyto léky podával těm pacientům, u nichž bude převažovat jejich přínos nad nežádoucími účinky (143, 144). Pokud totiž již jednou osteonekróza vznikne, tak trápí nemocného až do konce života. Záleží také na schopnosti pacienta reflektovat všechny komplikace léčby. U jedné naší pacientky jsme zjistili komplikující osteonekrózu, až si stěžovala, že se jí chleba dostává do nosu. Vyšetření na stomatochirurgii odhalilo rozsáhlou osteonekrózu s destrukcí tvrdého patra a vytvoření komunikace mezi ústní a nosní dutinou. Tato pacientka upozornila na problém s osteonekrózou opravdu velmi pozdě.

U značné části pacientů dochází v průběhu nemoci k poškození ledvin a někdy i nut-

Obr. 2.14 Kompresivní fraktura obratle. Ke každé kompresivní fraktuře obratle se musí vyjádřit ortoped či kostní chirurg, který rozhodne, zda je fraktura stabilní a stačí zevní fixace ortézou, nebo zda je fraktura nestabilní a je třeba operační fixace



nosti zařazení do chronického dialyzačního programu. Proto je nefrolog nedílnou součástí týmu, stejně jako lékaři specializovaní na léčbu bolesti, algeziologové, kteří pomáhají zvládat intenzivnější bolesti.

Pacienti s mnohočetným myelomem mají nízké koncentrace polyklonálních funkčních imunoglobulinů, podobně jako pacienti s chronickou lymfatickou leukémií a Waldenströmovou makroglobulinémií. To je příčinou vyššího počtu infekcí ve srovnání se stejně starou populací. Výpadek B buněčné imunity je možno substituovat nitrožilní substitucí imunoglobulinů v dávce 10–20 g 1x za měsíc. Alternativu představují systémy pro

podkožní podání. Ale i T buněčná imunita je u pacientů snížena, zde však obecné profylaktické opatření nemáme, pouze při léčbě, která výrazně zvyšuje riziko komplikujícího herpes zosteru, což je léčba blokátory proteazomu a léčba daratumumabem, podáváme acyklovir v dávce 200–400 mg denně.

Pacienti s MM mívají závažné průběhy chřipky a mívají také závažné pneumokokové infekce. Proto se již léta doporučují očkování proti těmto infekcím. A nyní k nim přibýlo ještě očkování proti infekci koronavirem. Preventivní očkování pacientů s MM je považováno organizací European Myeloma Network za natolik důležitý téma, že v roce 2021 byla tomuto tématu

věnována samostatná publikace. Očkování se taktéž doporučuje u pacientů po léčbě autologní transplantací (145).

Důsledek první vlny koronavirové infekce u našich pacientů zhodnotila prof. Marta Krejčí. Tato první vlna byla k našim pacientům poměrně krutá. Z pacientů, kteří onemocněli, se 50 % dostalo do nemocnice, 50 % z hospitalizovaných se dostalo na ventilátor a z nich ale 50 % umřelo (146). Vakcinace pacientů s mnohočetným myelomem skýtala ochranu před závažným průběhem této nemoci.

7.5 Psychické aspekty chronické nemoci

Maligní onemocnění jednoho člověka postihuje ve svém důsledku celou rodinu. A to je třeba také vnímat a snažit se pomoci nemocným i v této oblasti. Jednou ze zásadních otázek u pacientů je, zda bydlí sami či s rodinou a zda je někdo v rodině, kdo je ochoten sdílet s pacientem všechny informace o nemoci a její léčbě, protože jedině dobře informovaný, vstřícný a ochotný rodinný příslušník zařídí vše potřebné, když se dostaví krize typu septického stavu s narušením vědomí pacienta anebo patologická fraktura s porušenou hybností. K tomu všemu by měl přihlídnout lékař, pokud má dostatek empatie. První práce o vlivu léčby mnohočetného myelomu na kvalitu života přednesl a publikoval Luděk Pour již v roce 2001 a v roce 2002 (147, 148). Svému zájmu o dobrou kvalitu života pacientů zůstal věrný, a tak se v roce 2021 stal spoluautorem celoevropské studie kvality života pacientů s nově diagnostikovaným myelomem nevhodným k transplantační léčbě (149).

Dříve byl v popředí zájmu jen léčebný efekt léků, v posledních letech se tento pohled modifikuje a cílem se stává nejen prodloužení délky života nemocných, ale i optimální kvalita života v průběhu léčby (150, 151). Postupně zjišťujeme, že výsledek léčby nezávisí pouze na míře agresivity nemoci, ale že prognózu pacienta také silně ovlivňují psychické a sociální faktory (152, 153) a že důležitý je také způsob komunikace lékaře s pacientem a jeho rodinou (154, 155). Zahraniční lékařské fakulty zavádějí do svých kurikulů trénink schopnosti empatie, protože bylo prokázáno, že empatie lékaře potencuje účinek podané léčby (156).

Před lety vyšla v USA guidelines pro hematology a onkology s doporučením, jak rozpoznávat psychické problémy indukované léčbou maligní nemoci, což je podmínkou, aby mohli pacienta pak předat specialistům na léčbu duševních poruch. A podobné doporučení vyšlo nyní i v ČR (157, 158). Všechny tyto postupy se snaží snížit stres, psychickou nepohodu a depresi, které samy o sobě zvyšují počet komplikací při léčbě myelomu (159).

Za důležité považujeme nejen biologické vlastnosti nemoci, ale také způsob zpracování nemoci pacientem a případně jeho blízkou osobou, čemuž se věnují naše dvě knižní publikace první s názvem: **Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa**, která pochopitelným způsobem charakterizuje choroby takzvané „malé psychiatrie“, tedy časté problémy pacientů (160). A ze zkušeností ambulantního lékaře vyšla i druhá kniha, která popisuje specifický problém, který také u našich nemocných občas pozorujeme, s názvem: **Dysthymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí** (161).

8 Prognóza pacientů s mnohočetným myelomem

Informace o přežití odvisí od zdroje typu a věku hodnocených souborů. Data z randomizovaných klinických studií, v nichž byla použita moderní léčba, ukazují, že medián přežití je kolem 6 let. U pacientů starších nad 75 let je medián celkového přežití kratší asi jen 5 let (162). Pacienti, kteří jsou schopni podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, dosahují 4letého přežití více než v 80 % (163). Medián celkového přežití těchto pacientů je kolem 8 let (164). Existuje také skupina nemocných žijících déle než 10 let od stanovení diagnózy, jejich počet se postupně zvyšuje z původních 10 na 20 % (94).

9 Solitární plazmocytom, kód MKN-10: C-902

Plazmatické neoplazie mohou vytvářet více klinicky rozdílných forem. Mnohočetný myelom (MM) infiltruje jednak difúzně kostní dřeň a jednak tvoří ložiska klonálních plazmocytů, které pak podmiňují vznik osteolytických ložisek. Solitární Plazmocytom (SP) je tvořen jednou masou klonálních plazmatických buněk, a to bez přítomnosti klonál-

ních plazmocytů v kostní dřeni, nebo jen s minimálním počtem těchto buněk v kostní dřeni a bez jiných symptomů než způsobuje solitární ložisko.

9.1 Kostní a mimokostní solitární plazmocytom

SP může tvořit primárně extramedulární extraoseální ložisko, plazmocytomu (Extra Medullary Plasmocytoma – EMP) a infiltrovat měkké tkáně. Druhou alternativou SP je pak tvorba jednoho izolovaného ložiska v kostní dřeni (Solitary Bone Plasmocytoma – SBP). SP se vyskytuje podstatně vzácněji než MM, kumulativní incidence se uvádí 0,15/100 000 (165). Liebross popsal 1354 pacientů s plazmocelulárními neoplazmi, kteří byli léčeni a sledováni v MD Anderson Cancer Center v letech 1963 až 1996. Šlo o následující diagnózy:

- MM 1272 pacientů (94 %),
- solitární kostní plazmocytom (SBP) 60 (4%) pacientů,
- extramedulární plazmocytom (EMP) 22 (2%) pacientů (166).

Ve švédské studii byla prokázána podobná distribuce, celková incidence SP byla 0,191/100 000 mužů a 0,090/100 000 žen (167). SBP tvořilo 70 % všech případů, SBP byly dominantně lokalizovány v kostech, které obsahují červenou kostní dřeň (167).

EMP může postihovat kterýkoliv orgán či tkáň, ale nejčastější lokalizací je oblast hlavy a krku, neboli oblasti spadající to kompetence ORL (sinusy naso- a oropharynx), dále pak trávicí trakt a plíce (166–176).

9.2 Rizikové faktory transformace do mnohočetného myelomu

Pacienti s SBP, hlavně ti s minimální plazmocytózou kostní dřene, mají vyšší riziko pozdějšího rozvoje MM. Přibližně u 50% pacientů se SBP a u 30% pacientů s EMP se rozvine MM v průběhu 10 let od stanovení diagnózy SP (166–176).

Proto je nutno u všech pacientů s podezřením na SP provést nejlépe nejenom aspiraci kostní dřene, ale raději trepanobiopsii s vyhodnocením míry infiltrace kostní dřene klonálními plazmatickými buňkami a jejich morfolgie. Vzhledem k tomu, že jde o prognosticky důležitou informaci, je vhodné provést jak imunohistochemické vyšetření válečku

kostní dřene, tak i vyhodnocení počtu těchto buněk i metodou flowcytometrie. Pokud je přítomna infiltrace klonálními plazmocyty i když nedosahuje 10% hranice, která definuje mnohočetný myelom, je vhodné později, pokud se objeví nové klinické potíže, toto vyšetření zopakovat s cílem včas odhalit transformaci do MM.

Dalším obligátním vyšetřením je vyšetření skeletu dostatečně senzitivní metodou (CT, MRI nebo FDG-PET/CT či FDG-PET/MR), které může včas odhalit další ložiska. Pokud FDG-PET/CT a FDG-PET/MR není k dispozici, tak se doporučuje celotělové CT zobrazení k vyloučení dalších ložisek. Toto vyšetření může odhalit další ložiska, která na klasických snímcích skeletu nemusí být vidět. Prognostickým přínosem je vyšetření M-Ig a vyšetření volných lehkých řetězců (FLC). V době stanovení dg si ce tyto hodnoty nemají zásadní prognostický význam. Perzistence M-Ig po ukončení radio-terapie na ložisko plazmocytomu signalizuje vyšší riziko progresu do MM. Prognostické faktory uvádí tabulka 2.6.

Progrese do MM je častější u pacientů SBP ve srovnání s pacienty s EMP. Pokud je v době diagnózy přítomna minimální infiltrace kostní dřene aberantními plazmatickými buňkami, a pokud jsou další hypermetabolická ložiska na při vyšetření FDG-PET/CT a anormální poměr FLC, jsou to nepříznivé rizikové faktory zvyšující riziko časného rozvoje MM, stejně jako perzistence M-Ig po ukončení léčby. Proto je vhodné u těchto pacientů po léčbě vyšetřovat přítomnost M-Ig a FLC.

9.3 Léčba solitárního plazmocytomu

Preferovanou léčbou pro SP je frakcionovaná radioterapie v dávce 40–50 Gy rozdělená do 4 týdnů. Ozáření probíhá denně v dávce 1,8–2,0 Gy na 1 frakci (176). Ozařovací pole by mělo pokrývat celou maligní tkáň s bezpečnostním lemem do zdravé tkáně alespoň 2 cm. Tento bezpečnostní lem je nutný pro riziko nepoznané infiltrace do zdravých tkání, což by přispělo k recidivě. V případě postižení obratle se ozařuje také jeden obratel nad a pod obratlem s ložiskem solitárního plazmocytomu. Úspěšnost radioterapie závisí nejen na dávce záření, ale také na velikosti ozařovaného SP (176).

Tsang uvádí 100% lokální kontrolu dosaženou radioterapií u SP do průměru 5 cm ve srovnání s pouze 38% úspěšné léčbě SBP při průměru > 5 cm. Zda ložiska SBP nad 5 cm průměru vyžadují vyšší dávku radiace nebo kombinovanou léčbu zatím nebylo ujasněno v rámci klinických studií (177).

Proto u pacientů se SP výrazně přesahujícími průměr 5 cm je na zvážení kombinace systémové léčby a radioterapie (178, 179). V případech patologických fraktur, neurologických komplikací anebo ložisek způsobujících nestabilitu kostí, je na zvážení operační léčba. V případě velkých ložisek je také možné operační řešení a dozáření reziduí po operaci. V roce 2022 stále nejsou dostatečná data o adjuvantní léčbě chemoterapií. Adjuvantní chemoterapii ale lze zvážit u pacientů s perzistující nemocí prokázanou metodou FDG-PET/CT po iniciační radioterapii (177–181).

Na problémy rozlišení MM a solitárního plazmocytomu upozornil v popise případu Hrabovský, který popsal jednotku mezi SP a MM – vícečetný solitární plazmocytom (182). Podobně jako mezi MGUS a MM je kontinuální přechod, tak kontinuální přechod je i mezi SBP a MM (183).

10 Plazmotelulární leukemie, (kód MKN-10: C901)

10.1 Mění se kritéria plazmotelulární leukemie

Plazmotelulární leukemie (PCL) je vzácná, obvykle velmi agresivní plazmotelulární neoplazie, která se vyvine u velmi malého počtu pacientů s MM (0,5–4%). Původní dia-

gnostická kritéria obsahovala požadavek 20% patologických buněk v periferní krvi a více než $2 \times 10^9/l$ cirkulujících plazmatických buněk. Takto ji definoval v roce 1974 Robert Kyle (184).

Studie posledních let ukázaly, že pacienti s počtem cirkulujících plazmatických buněk $\geq 5\%$ mají podobně nepříznivou prognózu (185, 186), a proto z Mayo Clinic vyšel návrh na změnu kritérií na počet klonálních plazmocytů $\geq 5\%$ v periferní krvi (186), protože původní 20% IMWG kritéria mohou podhodnotit počet pacientů. Předposlední publikace IMWG na toto téma je z roku 2013 a tato publikace uvádí 20% plazmocytů v periférii (187). Nová kritéria IMWG spatřila světlo světa až v prosinci roku 2021. Tato kritéria IMWG 2021 již akceptují navrhovanou hranici $\geq 5\%$ cirkulujících plazmocytů v periferní krvi (188).

10.2 Primární a sekundární plazmotelulární leukemie

PCL je dále klasifikována na:

- sekundární – vyvine se z dříve diagnostikovaného MM,
- primární, pokud je diagnostikována u pacienta bez dalších známek MM.

Primární PCL se často manifestuje závažnou cytopenií a organomegalií. A někdy může postihovat i CNS a je spojena s nepříznivější prognózou než mají pacienti s MM (189–193).

10.3 Léčba plazmotelulární leukemie

V těchto případech se proto doporučuje intenzivní léčba a zařazení vysokodávkova-

né chemoterapie s autologní transplantací do léčebného plánu. Pro léčbu PLC se používají stejné léky jako pro MM (189, 194), ale je snaha o maximálně intenzivní léčbu od počátku.

Daratumumab se osvědčil i v této indikaci, při použití daratumumabu v kombinaci přesahuje počet léčebných odpovědí 60% (195, 196).

Délka přežití pacientů s PCL je krátká. Před zavedením nových léků byl medián OS jen 4–6 měsíců (197).

Nicméně nové léčebné postupy včetně transplantace kostní dřeně zlepšily přežití jen mírně, po 4 letech přežívá pouze 28% pacientů. Nověji je délka přežití definována cytogenetickými nálezy a kolísá mezi 51 a 19 měsíci (198). Pacienti s PCL mohou mít pro mnohočetný myelom nezvyklé komplikace, jako je srdeční selhání způsobené tvorbou arteriovenózních zkratů (199).

10.4 Počet pacientů s plazmotelulární leukemií v ČR

V roce 2019 byla prezentovaná první studie poskytující informace o epidemiologii PCL v české populaci využívající Národní onkologický registr (NOR) jako základní zdroj populačního hodnocení epidemiologie PCL.

Výsledky: dle dat NOR je v období 2000–2015 každoročně průměrně diagnostikováno šest nových případů PCL a z důvodu PCL dochází ke čtyřem úmrtím ročně. Incidence PCL v České republice je v tomto období 0,57 případu na milion obyvatel. U většiny zaznamenaných případů PCL jde pravděpodobně o primární PCL, protože sekundární PCL, která je relapsem dříve zaznamenaného myelomu, není obvykle v datech NOR kódována jako samostatná diagnóza (200).

Domníváme se, že skutečná incidence plazmotelulární leukemie může být o něco vyšší, protože když si lékař nevzpomene, že dg této jednotky je C901 tak do dokumentace napíše dg C900, protože ta je častější, a tak si ji lépe pamatuje. Proto také se vyšel článek o této nemoci s názvem Plazmotelulární leukemie – zapomenutá nemoc pojednávající o problémech se stanovením této diagnózy (192).

11 Závěr

Maligní plazmotelulární malignity se tedy klasicky dělí na tři jednotky, nejčastější je mno-

Tabulka 2.6 Prognostické faktory spojené se solitárním plazmocytomem dle European Expert Panel (175)

	Rizikové faktory	Délka bezpříznakového přežití (Progression free survival)
V době stanovení diagnózy SP	SBP vs. EMP	Vyšší riziko progresu do MM pro SBP pacienty (progrese 65–84% do 10 let) ve srovnání s EMP pacienty (25–35% do 10 let)
	Flowcytometrický průkaz minimální kostní plazmocytózy	Minimální klonální plazmocytóza je spojena s kratším PFS ve srovnání s její absencí
	Morfologický imunohistochemický průkaz minimální kostní plazmocytózy	Asi 70% pacientů s minimální klonální kostní plazmocytózou progreduje do MM s mediánem intervalu do progresu 26 měsíců
	Poměr FLC v séru	Abnormální FLC poměr je spojen s vyšším rizikem progresu do MM ve srovnání s normálním poměrem o (44 vs. 26% za 5 let a 51 vs. 32% za 10 let)
	Histologické abnormality	Případně morfologické a cytogenetické změny plazmocytů v kostní dřeni mají nepříznivý prognostický význam
Při sledování po léčbě SP	Perzistence M-Ig po léčbě	9% progresu u pacientů s vymizením M-Ig po léčbě SP vs. 71% progresu u pacientů s perzistujícím M-Ig po léčbě SP

hočetný myelom, méně častý pak solitární plazmocytom a plazmocelulární leukemie. Všechny uvedené jednotky mají svá kritéria pro stavení diagnózy, jak je v textu uvedeno. V reálném životě mezi těmito jednotkami nejsou vždy ostré hranice a všechny plazmocelulární malignity tak představují vlastně jedno kontinuum. Z didaktického i léčebného hlediska je však důležité, je začlenit do výše uvedených kategorií a dle nich pak léčit.

V textu jsme popsali klinické příznaky a diagnostická kritéria těchto jednotek, ale i jejich léčbu. Vzácně se vyskytující jednotkou je plazmablastický lymfom. Plazmablastický lymfom představuje velmi agresivní jednotku, poměrně rezistentní na léčbu, která se svým klinickým obrazem řadí mezi agresivní lymfomy, a proto ji textu nepopisujeme.

Všechny výše uvedené jednotky exprimují na svém povrchu antigen CD38, a proto monoklonální protilátka proti antigenu CD38 daratumumab zlepšila u všech těchto jednotek výsledky léčby. Přínosu daratumumabu pro léčbu těchto jednotek je věnován samostatný text.

V textu je spousta místa věnována příznakům mnohočetného myelomu, protože pořád nám většina pacientů přichází s pozdě

rozpoznanou nemocí a s pokročilým poškozením skeletu. V české literatuře je možno najít publikace na téma diferenciální diagnostika bolestí zad. Poslední přehledový článek nazvaný *Diferenciální diagnostika bolestí zad* vyšel v 5. čísle časopisu *Vnitřní lékařství* (201). Tento článek velmi podrobně popisuje systém červených praporků, ale onkologickým příčinám věnuje malý odstavec, ve kterém z našeho pohledu uvádí některé nepravdy, ke kterým se chceme zde vyjádřit.

Není pravda, že myelomové bolesti se počátku zhoršují v noci. Bolesti kostí u mnohočetného myelomu jsou způsobeny oslabením pevnosti kosti. To způsobuje mikrofraktury a deformaci periostu, kde je hodně citlivých zakončení. Proto tyto bolesti u myelomu typicky vznikají při zatížení a teprve později jsou i klidové!

Noční bolesti skeletu jako první příznak se objevují u pacientů s Ewingovým sarkomem a podílí se na nich cytokiny v ložiscích produkované. A naopak noční bolesti provázejí někdy reaktivní artritidy, kdy se napíná kloubní pouzdro, například reaktivní artritida kolene s nočními bolestmi vyzařujícími do okolí.

Autoři uvádějí, že vysoká sedimentace erytrocytů je typická pro myelom, což je pravda, ale ta se již tak často nevyšetřuje, protože

praktičtí lékaři místo ní vyšetřují papírkovou metodou CRP. V textu však není zmíněno vyšetření celkové bílkoviny, kterou lze získat rychle a je to levné vyšetření a vzestup celkové bílkoviny a pokles albuminu vždy signalizuje závažnou chorobu a mimo jiné i myelom. Naopak zmiňovaná zvýšená koncentrace vápníku provází jen 10–20% případů bolestí kostí i myelomu a není tedy pravidlem a tedy ani znakem myelomové bolesti. V uvedeném článku je opomenuta postupná anemizace u myelomové kostní bolesti.

Nejdůležitější je ale anamnesticky zjiitelné postupné zintenzivňování bolesti v průběhu času.

A jak je to u mladých lidí, může u nich být nějaká maligní choroba, která způsobuje kostní bolesti? Je tu několik primárně kostních chorob, které jsou vzácné, ale na něž nutno u mladých lidí s bolestmi kostí nutno myslet: Ewingův sarkom, histiocytóza z Langerhansových buněk a osteosarkom, a tedy i cíleně je vyšetřovat.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

- Zahradová L, Očadlíková D, Říhová L. Vakcinace pacientů s mnohočetným myelomem dendritickými buňkami naloženými monoklonálním imunoglobulinem – první výsledky klinické studie fáze II : XV. česko-slovenský hematologický a transfuziologický sjezd, Špindlerův Mlýn, 6.-9.9.2008. Abstrakt Transfúze a hematologie dnes. 2008;14(Suppl. 2):79-80.
- Pour L, Šváchová H, Slaný M, et al. Možnost predikce léčebné odpovědi na autologní transplantaci pomocí stanovení vybraných aktivátorů a inhibitorů angiogeneze. Klin. onkol. 2008;21(Suppl.):270-271.
- Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Účinnost lenalidomidu u vzácných krevních chorob: u histiocytózy z Langerhansových buněk, multicentrické Castlemannovy choroby, POEMS syndromu, Erdheimovy-Chesterovy choroby a angiomatózy. Popis případů a přehled literatury. Vnitř. lék. 2012;58(11):856-866.
- Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Pomalidomid v léčbě mnohočetného myelomu – vlastní zkušenosti a přehled literatury. Vnitř. lék. 2016;62(12):962-968.
- Maisnar V, Tichý M. Klasifikace monoklonálních gamapatií. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. Praha: Nucleus HK; 2012, p. 27-38.
- Pika T, Lochman P, Flodr P. Klinické aspekty „pravé“ nesekretorické formy mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes. 2013;19(1):27-32.
- Castillo J, Jurczyszyn A, Brozova L. IgM myeloma: A multicenter retrospective study of 134 patients. American journal of hematology. 2017;92(8):746-751.
- Maisnar V, Hájek R, Ščudla V, et al. IgD mnohočetný myelom – retrospektivní analýza léčebných výsledků 4 center

- České republiky za posledních 7 let. Klinická biochemie a metabolismus. 2007;15/36(2):70-73.
- Pola V, Tichý M. Myelom s paraproteinémií IgD Vnitř. lék. 1975;21(3):269-273.
- Matěja F, Tichý M, Novotný J, et al. Plasmocellular leukemia with IgD paraproteinemia. Vnitř. lék. 1990;36(1):81-87.
- Lawless S, Sbianchi G, Morris C, et al. IgD Subtype But Not IgM or Non-Secretory Is a Prognostic Marker for Poor Survival Following Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Results From the EBMT CALM (Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphomas and Myeloma) Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(10):686-693. doi: 10.1016/j.clml.2021.05.012.
- Krejčí D, Svobodová I, Zapletalová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic Klinická onkologie. 2017;30(Suppl. 2):35-42.
- Jurczyszyn A, Davila J, Kortüm KM, et al. Multiple myeloma in patients up to 30 years of age: a multicenter retrospective study of 52 cases Leukemia & lymphoma. 2019;60(2):471-476.
- Kolarcyková E. Patřím bohužel mezi ty, kteří onemocněli: autentické vyprávění pacientky. Onkologická péče. 2006;10(1):22-24.
- Hájek R. Alfou i omegou je včasný záchyt. Praha: Medical tribune; 2007;3(8):A5.
- Vorlíček J. Počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich diagnóza je stanovována opožděně. Vnitř. lék. 2006;52(Suppl. 2):5-8.
- Straub J, Adam Z, Kessler P, et al. Včasné záchyt mnohočetného myelomu – Projekt CRAB. Praha: Practicus. 2017;16(9):8-9.

- Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – projekt časné diagnostiky CRAB. Praha: Zdravotnické noviny. 2007;56:4-5.
- Straub J. Záchyt mnohočetného myelomu může zvýšit obyčejná sedimentace. Praha: Medical tribune. 2019;15(7):A4.
- Straub J. Projekt CRAB, aneb časnou diagnostikou k lepší kvalitě života Praktický lékař. 2008;88(1):59-61.
- Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Časnou diagnózou mnohočetného myelomu k lepší kvalitě života nemocných. Česká geriatrická revue. 2007;5(4):180-201.
- Prchlíková A, Pavlíček P, Dvořáková H, et al. Mnohočetný myelom – nezapomínejme dávno známé. Int med. 2014;16(2):78-79.
- Ach-Hübner O. Kazuistika: Jak (ne)přehlédnout mnohočetný myelom. Praha: Practicus. 2008;7(3):27-28.
- Vachek J, Motáň V, Zakiyanov O, et al. Jak nepřehlédnout mnohočetný myelom? Svět praktické medicíny. 2020;2020(1):52-56.
- Janíková-Obořilová A. Případ bolavých zad: mnohočetný myelom. Hematologické kazuistiky nejen pro hematology, aneb jak nepřehlédnout leukemii v každodenní praxi. Praha: Maxdorf; 2020, p. 75-80.
- Šolcová L, Maisnar V, Tichý M. Pozdní diagnostika mnohočetného myelomu – kazuistiky Klinická biochemie a metabolismus. 2010;18/BCB 39(2):88-89.
- Česká Myelomová skupina: Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci Transfúze a hematologie dnes. 2018;24(Suppl. 1 – Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):25-29.

28. Řehák S, Maisnar V, Málek V. Pozdní diagnostika páteřního postižení u myelomu. *Neurol praxi*. 2005;6(3):171-174.
29. Mašek R. Solitární myelom hrudní páteře s částečnou krystalickou přeměnou paraproteinu v nádorové tkáni. *Acta radiologica et cancerologica Bohemoslovenica*. 1954;8(4):250-258.
30. Merta M. Komplikace mnohočetného myelomu. Hyperkalcémie a hyperviskózní syndrom. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005, p. 107-108, p. 80-7262-330-3.
31. Adam Z, Starý K, Zajíčková K, et al. Zvýšená hladina kalcia může být prvním příznakem mnohočetného myelomu, ale může mít i jiné příčiny. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24 (4):238-252.
32. Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalcémie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. *Vnitřní lékařství*. 2016;62(5):370-383.
33. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní lékařství*. 2008;54(9):847-861.
34. Hutchison C, Colin A, Xiong F, et al. Léčba onemocnění ledvin souvisejících s paraproteinem. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension (České vyd.)* 2018;12(1):16-22.
35. Merta M, Špička I, Ryšavá R, et al. Klinické problémy při postižení ledvin u myelomu a dalších paraproteinémiích. *Sborník lékařský* (1910). 1996;97(4):469-477.
36. Adam Z, Krejčí M, Štěpánková S, et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2009;55(6):570-582.
37. Donner L, Pechar J, Hrabáně J, et al. Mnohočetný myelom diagnostikovaný z hyperproteinurie. *Časopis lékařů českých*. 1951;90:1275-1278.
38. Svoboda M. Myelom a vylučovací urografie: z rentgen-diagnostické problematiky myelomu část 1. *Časopis lékařů českých*. 1967;106(43):1159-1161.
39. Svoboda M, Beitrag zur Problematik der intravenösen Urographie beim Myelom. *Radiologia diagnostica*. 1967;8(3):353-357.
40. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, et al. ESUR Contrast Media Safety Committee. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018;28(2):683-669. doi: 10.1007/s00330-017-5023-5.
41. Van Den Bergh T, Verstraete KL, Lecouvet FE, et al. Review of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for multiple myeloma and its precursors (monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma). *Skeletal Radiol*. 2022;51(1):101-122. doi: 10.1007/s00256-021-03903-8.
42. Dutoit JC, Verstraete KL. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma. *Skeletal Radiol*. 2017;46(6):733-750. doi: 10.1007/s00256-017-2609-6.
43. Adam Z, Neubeur J, Chaloupka R. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolestí páteře. *Praktický lékař*. 2006;86(7):396-410.
44. Szeligová L, Plonková H, Jelínek T, et al. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolestí páteře. *Onkologie*. 2017;11(6):300-305.
45. Adam Z, Pourová E, Pour L, et al. Pacient si stěžuje na bolesti v páteři nebo na únavu a slabost. Jak rozeznám, zda je příčinou spondylartróza, věk nemocného anebo mnohočetný myelom? *Vnitřní lékařství*. 2016;62(2):114-124.
46. Pánek D, Kaczmarská A, Pavlů D. Tietzův syndrom versus mnohočetný myelom. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2010;17(3):132-137.
47. Neubeur J, Adam Z, Pour L. Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobena osteoporózou nebo mnohočetným myelomem? *Vnitřní lékařství*. 2006;52(Suppl. 2):83-87.
48. Bednařík J, Vlčková E. Bolesti zad. In: Rokyta R, et al. *Léčba bolestí v primární péči*. Praha: Grada; 2017. p.19-39.
49. Bednařík J, Vlčková E. Nejčastější typy bolestí v ordinaci praktického lékaře. Bolesti zad. In: Rokyta R, et al. *Léčba bolestí v primární péči*. Praha: Grada; 2017. p.19-39.
50. Adam Z, Bolčák K, Pour L. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(3):207-217.
51. Vejrosta Z. Mnohočetný myelom s klinickými příznaky v dolní čelisti. *Československá stomatologie*. 1945;45(2):54-64.
52. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu Vypracovala Česká myelomová skupina ve spolupráci se specialisty z oborů: neurologie, ortopedie, revmatologie, zobrazovacích metod a biochemie. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(Suppl. 2)S 1-85.
53. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou. *Transfúze a hematologie dnes*. 2008(Suppl. 1)p. 1-150.
54. Pika T, Zemanová M, Kraina T, et al. Osteoporóza – dominantní iniciální projev nesekretorické formy mnohočetného myelomu. *Osteologický bulletin*. 2006;11(2-3):48-50.
55. Štěpán J. Osteoporóza u mužů. *Acta medicae*. 2019; 8(9):12-14.
56. Palička V, Sulková S, Brunerová L. Pracovní návrh doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu kostních poruch při CKD MBD se specifickým zaměřením na nálezy nízkého obsahu kostního minerálu při vyšetření DXA *Klinická biochemie a metabolismus*. 2020;28(2):64-72.
57. Adam Z, Šprávková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarzální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem, který byl dlouhodobě léčen bisfosfonáty. *Vnitřní lékařství*. 2013;59(11):1022-1026.
58. Adam Z, Kozumpíková M, Pour L. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(2):176-180.
59. Honová K, Staňa J. Pyřiformis syndrom, náhled komplexní léčby. *Rehabilitace*. 2016;53(2):104-112.
60. Ambler Z. Neurologické projevy u mnohočetného myelomu. *Neurol. praxi*. 2008;9(5):300-304.
61. Ambler Z. Polyneuropatie u mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2008;4(1):91-97.
62. Špička I. Polyneuropatie – jedna z hlavních komplikací léčby myelomu. *Farmakoterapie*. 2008;4(2):233-234.
63. Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous Involvement of the Central Nervous System. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(11):644-654.
64. Pika T. Unusual manifestation of multiple myeloma: focal affection of central nervous system in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Olomouc: Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*. 2009;153(4):271-273.
65. Mayer J. Hyperviskózní syndrom. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Brno: Masarykova univerzita; p.65-66.
66. Mansour AM, Arevalo JF, Badal J, et al. Paraproteinemic maculopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1925-1932.
67. Minařík J, Pika T, Bačovský J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. *Interní medicína pro praxi*. 2012;14(12):478-480.
68. Tichý M, Hrnčíř Z, Malý J, et al. Monoclonal cryoglobulins and pyroglobulins. *Bratislava: Neoplasma*; 1984;31(4):381-384.
69. Adam Z, Králová E. Kryoglobulinémie – první příznak mnohočetného myelomu *Klinická onkologie*. 1992;5(5):147-148.
70. Čermáková Z, Gottwaldová J. Kryoglobulinémie a její rizika při laboratorním vyšetřování – kazuistika. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2009;17(2):79-80.
71. Gaja A, Fraňková H, Valík D, et al. Kožní ulcerace v důsledku kryoglobulinémie 1. typu jako první projev mnohočetného myelomu. *Československá dermatologie*. 2001;76(4):189-192.
72. Bartůňková J. Komplikace mnohočetného myelomu. *Imunodeficiency. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2002:97-99.
73. Maisnar V. Sekundární imunodeficit při chronické lymfocytární leukemii a mnohočetném myelomu. *Faktory pro život*. 2018;6(3):4-7.
74. Česká myelomová skupina. Profylaxe infekčních komplikací. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24 (Suppl. 1 – Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):148-149.
75. Král Z, Adam Z, Folber F, et al. Systémová zánětlivá reakce s vysokými hodnotami CRP jako dominantní příznak mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2019;65(1):37-44.
76. Machálková K, Maisnar V. Využití prokalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klinická onkologie*. 2011;24(4):298-301.
77. San Miguel J, Vincente V, Battle J, et al. Acute phase reactants and clinical stages in multiple myeloma. *Bratislava: Neoplasma*. 1981;28(3):333-338.
78. Šudra V, Bačovský J, Budíková M. Interleukin-6 v séru u mnohočetného myelomu: 1. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitřní lékařství*. 1995;41(9):593-598.
79. Špička I. Komplikace mnohočetného myelomu. *Poruchy hemostázy – Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005, p.109-110.
80. Špička I, Cieslar P, Dyr J. Poruchy hemostázy u monoklonálních gamapatií. *Sborník lékařský* (1910). 1991;93 (9/10):277-286.
81. Kotlík R, Hlaváčková A, Riedel T, et al. Acquired dysfibrinogenemia secondary to multiple myeloma. *Acta haematologica*. 2008;120(2):75-81.
82. Adam Z, Matýšková M, Krejčí M, et al. Pacientka s AL-amyloidózou a závažným deficitem faktoru X je po vysokodávkované chemoterapii již 7 let v kompletní hematologické remisi s normální aktivitou faktoru X. *Popis případu a přehled literatury*. *Vnitřní lékařství*. 2010;56(1):67-78.
83. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2071-2076.
84. Suchánková D, Arenbergerová M, Sticová E et al. Difúzní plošný normolipemický xantom – popis případu *Československá dermatologie*. 2018;93(4):137-140.
85. Štokr J. Komplikace mnohočetného myelomu. *Kožní projevy monoklonálních gamapatií. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén; 2005; p. 118-119.
86. Ambler Z. Dermatomyozitida asociovaná s mnohočetným myelomem a amyloidózou – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2009;72/105(1):65-66.
87. Šolcová L, Friedecký B, Radocha J, et al. Abnormální hyperbilirubinémie u pacientky s mnohočetným myelomem. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2008;16/37(3):202-203.
88. Pour L, Ševčíková S, Grešliková H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Roma: Haematologica*. 2014;99(2):360-364.
89. Bladé J, Beksac M, Caers J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J*. 2022;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
90. Štokr M, Ševčíková S, Minařík J, et al. Identification of patients at high risk of secondary extramedullary multiple myeloma development. *British journal of haematology*. 2022;196(4):954-962.
91. Rosiňol L, Beksac M, Zamagni E, et al. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol*. 2021;194(3):496-507. doi: 10.1111/bjh.17338.
92. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillebrand J, Kastritis E, Richardson P, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
93. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG. International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-791. doi: 10.1038/leu.2012.336.
94. Doporučení České myelomové skupiny. *Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu*. 2018;24 (Suppl. 1).
95. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586.

96. Ščudla V. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztroušeného preparátu kostní dřevě u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):55-65.
97. Fabián P, Moulis, M. Možnosti histologického vyšetření kostní dřevě při diagnostice mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):66-70.
98. Campt V. Klinické projevy a diagnostika mnohočetného myelomu. *Morfologické rysy–Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Praha: Galén; 2005. p. 44-46.
99. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* 2018;103(11):1772-1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159.
100. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2002;48(4):290-297.
101. Pika T, Balcárová J, Lochman P, et al. Náhlá progresse mnohočetného myelomu charakterizovaná parciálním „light-chain escape“ fenoménem a sekundární translokací t(8;14). *Transfúze a hematologie dnes.* 2011;17(1):30-35.
102. Murray D, Puig N, Kristinsson S, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood cancer journal.* 2021;11(2):24-28.
103. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol.* 2019;98(1):19-28. doi: 10.1007/s00277-018-3465-8.
104. Hájek R. Vývoj diagnostiky a léčby mnohočetného myelomu v průběhu posledních 25 let Transfúze a hematologie dnes. 2019;25(1):96-106.
105. Plonková H, Jelínek T, Popková T, et al. Současná doporučení pro léčbu mnohočetného myelomu. *Acta medica.* 2020;9(11-13):94-98.
106. Nováková D, Radocha J. Management léčby asymptomatického (smoldering) mnohočetného myelomu; strategie „watch and wait“ u monoklonálních gamapatií. *Acta medica.* 2020;9(11-13):99-101.
107. Štork M. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Onkologická revue.* 2018;2(2):22-26.
108. Jelínek T, Fečková M, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939-948.
109. Minařík J. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2021;35(3):70-77.
110. Fabiánová J. Daratumumab v monoterapii pacientů s relabujícím či refrakterním mnohočetným myelomem – poolovaná analýza. *Farmakoterapie.* 2017;13(2):243-245.
111. Jelínek T, Fečková J, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939-948.
112. Jelínek T, Hájek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood reviews.* 2016;30(2):101-110.
113. Jelínek T, Všianská P, Hájek R, et al. Monoklonální protilátky v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes.* 2015;21(2):74-83.
114. Jungová A. Daratumumab – průlomová monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu. Praha: Remedix. 2017;27(5):457-460.
115. Maisnar V. Postavení daratumumabu v léčbě mnohočetného myelomu z pohledu výsledků posledních studií. Praha: Farmakoterapie. 2017;13(6):909-914.
116. Špička I. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie.* 2019;15(2):161-164.
117. Štork L, Pour L, Sandecká V. Využití monoklonální protilátky daratumumab v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes.* 2016;22(4):230-237.
118. Menon T, Kataria S, Adhikari R, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens Compared to Standard of Care in Transplant-Eligible Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(5):e15098. doi: 10.7759/cureus.15098.
119. Wang Y, Li Y, Chai Y. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(8):3000605211038135. doi: 10.1177/03000605211038135.
120. Bapatla A, Kaul A, Dhalla PS, et al. Role of Daratumumab in Combination With Standard Therapies in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Cureus.* 2021;13(6):e15440. doi: 10.7759/cureus.15440.
121. Cao C, Zhou X, Ma Q. Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):e00797. doi: 10.1002/prp2.797.
122. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 2021;11(1):21916. doi: 10.1038/s41598-021-01440-x.
123. Kiss S, Gede N, Soós A, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Dec;168:103504. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103504.
124. Kořístek Z. Belantamab mafodotin, první protilátka konjugovaná s cytotoxickou látkou pro léčbu mnohočetného myelomu. *Acta medica.* 2021;10(16):86-88.
125. Radocha J, van Dong, Weisel K. Monoclonal antibody and drug conjugate in multiple myeloma. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1571. doi: 10.3390/cancers13071571.
126. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation.* Available from: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
127. Vokurka S, Finek J, Svoboda T, et al. Indikace radioterapie u pacientů s hematologickými malignitami v průběhu pěti let provozu modernizovaného centra Onkologické a radioterapeutické kliniky v Plzni. *Klinická onkologie.* 2016;29(4):313-314.
128. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):794-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009.
129. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021. p. 496-499.
130. Chaloupka R. Diagnostické a léčebné ortopedické postupy. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Brno: Masarykova univerzita; 1999. p. 209-211.
131. Klenner J. Terapie mnohočetného myelomu. *Neurochirurgická terapie – Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie.* Praha: Galén; 2005. p. 86-88.
132. Krtička M, Chovanec M, Smékal P, et al. Využití metody stabilní osteosyntézy u pacientů s mnohočetným myelomem a patologickou zlomeninou dlouhých kostí, retrospektivní zhodnocení použité terapie. *Úrazová chirurgie.* 2020;27(1):199-203.
133. Krtička M, Chovanec M, Smékal P, Pour L. Stable osteosynthesis of pathological fracture of long bones in patients with multiple myeloma; retrospective evaluation of the therapy. *Úrazová chirurgie.* 2020;27(1):204-208.
134. Šmardová L, Neubeuer J, Pour L, et al. Perkutánní kyfoplastika v léčbě osteolytického postižení obratlů u pacientů s mnohočetným myelomem. *Transfúze a hematologie dnes.* 2009;15(Suppl. 1):42-43.
135. Neubeuer J, Repko M. Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):71-75.
136. Repko M, Chaloupka R, Grosman R, et al. Možnosti operačního řešení myelomového postižení páteře. *Vnitř. lék.* 2006;52(Suppl. 2):32-40.
137. Ryška P, Maisnar V, Málek V, et al. Použití perkutánní vertebroplastiky u pacientů s mnohočetným myelomem – zkušenosti jednoho centra. *Onkologie.* 2011;5(3):155-159.
138. Ryška P, Řehák S, Odrážka K, et al. Postavení perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v léčbě onkologického one-
- mocnění páteře. *Časopis lékařů českých.* 2006;145 (10):804-809.
139. Ryška P, Málek V, Schreiberová J, et al. Perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika. *Postgraduální medicína.* 2008;10(2):222-227.
140. Řehák S, Maisnar V, Málek V, et al. Indikace a radikalita chirurgické léčby myelomu v páteři. *Acta medica.* 2005;48(Suppl. 1):37-43.
141. Štátný E, Chaloupka R, Trč T. Ortopedická léčba osteolytických lézí dlouhých kostí při mnohočetném myelomu. *Časopis lékařů českých.* 2007;146(1):35-39.
142. Štátný E, Trč T, Chaloupka R, et al. Mnohočetný myelom – léčba osteolytických lézí dlouhých kostí. Praha: Ortopedie. 2011;5(1):22-28.
143. Adam Z, Straub J, Krejčí M, et al. Osteoprotektivní léčba bisfosfonáty nebo denosumabem u nemocných s mnohočetným myelomem: přínos a rizika. *Vnitř. lék.* 2017;63(5):311-321.
144. Treglerová J, Zelinka J, Adam Z, et al. Osteonekróza čelisti, atypické fraktury kostí a další méně časté nežádoucí účinky bisfosfonátů. *Transfúze a hematologie dnes.* 2019;25(3):242-251.
145. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2021;35(1):31-44.
146. Krejčí M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. *Annals of hematology.* 2021;100(10):2541-2546.
147. Pour L, Křivá J. Kvalita života a tolerance udržovací léčby – monoterapie interferonem alfa nebo kombinace interferonu alfa a dexametazonu – u pacientů s mnohočetným myelomem: 45. Studentská vědecká konference LF MU 2001. Abstrakta. *Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae.* 2001;74(2):158-159.
148. Adam Z, Pour L, Svobodník A, et al. Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř. lék.* 2002;48(3):216-229.
149. Knop S, Mateos M, Dimopoulos M, Pour L. A Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYON trial. *BMC. Cancer.* 2021;21(1):659-680.
150. Slezáčková A, Geprtová A, Světlák M. Protektivní faktory prožívání stresu u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klinická onkologie.* 2021;34(Suppl. 2):111-113.
151. Slovák L, Slovák B, Jebavý L, et al. Globální kvalita života nemocných s mnohočetným myelomem a maligním lymfomem po transplantaci krevetvorných buněk: výsledky transverzální a retrospektivní studie Edukační sborník. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2006. p. 49-50.
152. Adam Z. Psychické faktory ovlivňující průběh a prognózu mnohočetného myelomu – přehled publikovaných studií. *Postgraduální medicína.* 2020;22(2):162-165.
153. Adam Z, Adamová Z, Klimeš J, et al. Sociální faktory mají vliv na průběh a prognózu maligní nemoci. *Klinická onkologie.* 2021;34(3):180-184.
154. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z, et al. Co vše zohledňujeme při hledání odpovědi na otázku pacientů, jak žít s vědomím „mám nádorové onemocnění“. *Acta medica.* 2021;10(5-7):29-33.
155. Klimeš J, Adam Z, et al. Spektrum psychických reakcí na větu: „Máte maligní onemocnění“, je pestřejší, než popsala Elisabeth Kübler-Rossová. *Postgraduální medicína.* 2020;22(3):238-240.
156. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z, et al. Slovo lékaře může potencovat účinek podané léčby. *Farmakoterapie.* 2021;17(4):709-720.
157. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z. Základní informace pro rozpoznávání psychických poruch vyvolaných maligním onemocněním. *Klinická onkologie.* 2021;34(4):264-272.
158. Klimeš J, Boleloucký Z, Adam Z. Pestrost lidských povah je příčinou, proč někdy vážné komunikace mezi pacientem a lékařem. *Acta medica.* 2020;9(17):105-118.

159. Adam Z, Král Z, Klimeš J, Boleloucký Z, Pour L. Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí. Vnitř. lék. 2020;66(1):34-38.
160. Adam Z, Klimeš J, Pour L, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres: příběhy pacientů s komentářem psychologa. Praha: Grada Publishing; 2019.
161. Klimeš J, Adam Z. Dystymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí. Novela Bohemia; 2022.
162. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG trial S0777. Lancet. 2017;389:519-527.
163. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376:1311-1320.
164. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia. 2018;32:383-390.
165. Dimopoulos MA, Moullopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood. 2000;96:2037-2044.
166. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. Radiother Oncol. 1999;52:245-249. doi: 10.1016/S0167-8140(99)00114-0.
167. Nahi H, Genell A, Walinder G, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. Eur J Haematol. 2017;99:216-222. doi: 10.1111/iejh.12907.
168. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:210-217. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.039.
169. Glasbey JC, Arshad F, Almond LM, et al. Gastrointestinal manifestations of extramedullary plasmacytoma: a narrative review and illustrative case reports. Ann R Coll Surg Engl. 2018;100(5):371-376. doi: 10.1308/rcsann.2018.0015.
170. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Sci World J. 2012;2012:6. doi: 10.1100/2012/895765.
171. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. ASH Education Program Book. 2005;2005:373-376.
172. Boll M, Parkins E, O'Connor SJM, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. Br J Haematol. 2010;151:525-527. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x.
173. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. Blood. 2014;124:1296-1299. doi: 10.1182/blood-2014-04-566521.
174. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Sci World J. 2012;6. doi: 10.1100/2012/895765.
175. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018;16(11):10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1.
176. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol. 2004;124:717-726.
177. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:113-120. doi: 10.1016/S0360-3016(00)01572-8.
178. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(4):794-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009.
179. König L, Herfarth K. Nutzen der Radioonkologie beim solitären Plasmozytom oder multiplen Myelom [Benefits of radiotherapy for patients with solitary plasmacytoma or multiple myeloma]. Radiologie. 2022;62(1):30-34. German. doi:10.1007/s00117-021-00935-y.
180. Pika T, Minařík J, Prášil V, et al. Solitární kostní plazmocytom. Osteologický bulletin. 2012;17(4):136-142.
181. Bačovský J. Solitární plazmocytom Interní medicína pro praxi. 2005;7(10):444-446.
182. Hrabovský Š, Řehák Z, Stálík J, et al. Raritní případ mnohočetného myelomu: vícečetný solitární plazmocytom kostí bérů a předloktí. Vnitř. lék. 2015;61(2):161-165.
183. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14(2):63-69. doi:10.1007/s11899-019-00499-8.
184. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED, et al. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases Arch. Intern. Med. 1974;133(5):813-818.
185. Granell M, Calvo X, Garcia-Guion, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. Haematologica. 2017;102(6):1099-1104.
186. Ravi P, Kumar A, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma Blood Cancer J. 2018;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1.
187. Fernandez de Larrea C, Kyla RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group Leukemia. 2013;27(4): pp. 780-791.
188. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021;11(12):192. doi:10.1038/s41408-021-00587-0. PMID: 34857730.
189. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. Leuk Res. 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
190. Jung SH, Lee JJ. Update on primary plasma cell leukemia. Blood Res. 2022;57(1):62-66. doi: 10.5045/br.2022.2022033. PMID: 35483928.
191. Matýšková M, Krahulcová E, Bulíková A. Pohrudniční výpotek při plazmacelulární leukémii. Vnitř. lék. 1995;41(7):467-469.
192. Žárská M, Vrábel D, Bezděková R, et al. Plazmocelulární leukemie – zapomenutá nemoc. Klinická onkologie. 2019;32(1):40-46.
193. Kovářová L, Szeligová L, Kisořová J, et al. Stanovení diagnózy plazmocelulární leukémie v praxi. Klinická onkologie. 2008;21(Suppl.):258-260.
194. Dhakal B, Patel S, Ginius S, Bachegowda L, et al. Correction to: Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. Leukemia. 2021;35(7):2141. doi: 10.1038/s41375-021-01304-3. Erratum for: Leukemia. 2020 Dec;34(12):3338-3347.
195. Parrondo RD, Moustafa MA, Reeder C, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(5):355-360. doi:10.1016/j.clml.2021.01.002.
196. Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. Am J Hematol. 2020;95(2):E34-E35. doi: 10.1002/ajh.25676.
197. Gonsalves WL, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis Blood. 2014;6(6):907-912.
198. Nandakumar B, Kumar SA, Dispenzieri A, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary plasma cell leukemia in the era of novel agent therapy Mayo Clin. Proc. 2021;96(3):677-687.
199. Sudo Y, Inagaki H. High-output heart failure associated with primary plasmacell leukaemia due to arteriovenous shunting: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2021;5(9):ytab353. doi: 10.1093/ehjcr/ytb353
200. Zapletalová M, Krejčí D, Jarkovský J, et al. Epidemiology of plasma cell leukemia in the Czech Republic. Klinická onkologie. 2019;32(1):47-51.
201. Ciferská H, Vachek J. Diferenciální diagnostika bolestí zad. Vnitř. lék. 2022;68(5):332-341.

Monoklonální gamapatie nejistého významu a monoklonální gamapatie klinického významu

**prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D.³, prof. MUDr. Vladimír Vašků, Ph.D.⁴,
doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.⁵, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.⁶, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.⁶,
MUDr. Gabriela Romanová⁷, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.⁸, MUDr. Zdeněk Král, CSc.¹,
MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹**

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

²Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN, Brno

³Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, LF MU a FN u svaté Anny, Brno

⁴Dermatovenerologická klinika LF MU a FN u svaté Anny, Brno

⁵Neurologická klinika, LF MU a FN, Brno

⁶Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁷Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN, Brno

⁸Chirurgické oddělení Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) je charakterizována přítomností monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) bez průkazu přítomnosti mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie (WM), amyloidózy (AL), nebo příbuzných plazmocelulárních chorob. MGUS je přítomen přibližně u 3 % osoby > 70 let věku a asi v 1 % u osob starších než 50 let. V souboru sledovaném na Mayo Clinic stanovili riziko progresu 1 % ročně. Riziko trvalo po > 25 let po stabilní hladině M-Ig. Riziko vzniku MM, WM, nebo AL bylo zvýšeno 25×, 46× a 8,4×.

Koncentrace M-Ig, abnormální poměr koncentrace volných lehkých řetězců a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) nebo typu IgA (M-IgA) představují rizikové faktory pro časnou progresi. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v moči nebo snížení koncentrace nebylo rizikovým faktorem progresu MGUS.

Monoklonální gamapatie nejistého významu je možno členit na MGUS typu IgG, typu IgA a typu FLC, s rizikem transformace do MM a na MGUS typu IgM s rizikem transformace do MM. Poměrně vzácné jsou biklonální gamapatie, triklonální gamapatie, idiopatická Bence-Jonesova (light-chain) proteinurie a IgD MGUS. Monoklonální imunoglobulin je často nalézán u některých dalších nemocí, jako jsou lymfoproliferativní choroby, leukemie, získaná von Willebrandova choroba a u nemocí pojiv. Tvorba monoklonálního imunoglobulinu při MGUS je výsledkem přítomnosti malého a/nebo stabilního klonu plazmocytů, jeho přítomnost je v organismu zcela asymptomatická, ale pro výše uvedená rizika transformace vyžaduje jenom pravidelné monitorování, ale nikoliv léčbu. Někdy ale, ačkoliv je populace plazmatických buněk klidná a početně nevelká, činí méně než 10 % všech jaderných buněk kostní dřeně, takže samotný počet plazmocytů by léčbu nevyžadoval, přesto tento početně malý klon neproliferujících plazmocytů způsobuje závažné poškození orgánů důsledkem toxického působení monoklonálního imunoglobulinu na organismus. Rozpoznávání těchto stavů je obtížné a tento typ poškození nemocného často nebývá ani léčen odpovídajícím způsobem, ačkoliv tyto nemocní potřebují rychlou a specifickou intervenci pro zachování funkce poškozených orgánů a tkání. S cílem zlepšit diagnostiku a léčbu těchto chorobných stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin, navrhli autoři z Mayo Clinic zastřešující termín *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* MGCS neboli monoklonální gamapatii klinického významu a celé spektrum těchto patologických stavů rozdělili dle mechanismu tkáňového poškození. Zdůrazňují diverzitu těchto poruch, jejichž diagnostika a léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Pro léčbu se zde nabízejí dva možné přístupy. Prvním je totální eliminace klonu produkujícího monoklonální imunoglobulin, dosažení kompletní remise s negativním výsledkem imunofixační elektroforézy. Účinné kombinace obsahující daratumumab jsou asi optimální volbou léčby. Druhým možným léčebným způsobem pro četné formy tohoto poškození je pravidelné podávání imunomodulačních dávek nitrožilních imunoglobulinů (IVIgů), které mohou pomoci v případech, kdy se nepodaří zcela odstranit tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS, monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS, daratumumab, IVIG.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein (M-protein) without evidence of multiple myeloma (MM), Waldenström's macroglobulinemia (WM), amyloidosis (AL), or a related plasma cell proliferative disorder. MGUS is found in approximately 3 % of persons > 70 years of age and in about 1 % of those > 50 years old. At Mayo Clinic from 1960 through 1994, the risk of progression was 1 % per year. This risk of progression continued even after of a stable M-protein. The risk for developing MM, WM, or AL was increased 25-fold, 46-fold, and 8.4-fold, respectively. The concentration of the serum M-protein, abnormal serum free light-chain ratio, and the presence an immunoglobulin (Ig) M or an IgA M-protein were risk factors for progression. The presence of a urine M-protein was not a risk factor for disease progression. Variants of MGUS consist of IgM MGUS, biclonal gammopathies, triclinal gammopathies, idiopathic Bence Jones (light-chain) proteinuria, and IgD MGUS. Monoclonal gammopathy of undetermined significance may be associated with many disorders, including lymphoproliferative diseases, leukemia, von Willebrand's disease, connective tissue diseases, and neurologic disorders. MGUS results from a small and/or quiescent secreting B-cell clone, is completely asymptomatic, and requires regular monitoring only. Sometimes, although plasma cell are quiescent and not requiring any treatment per se, the clone is associated with potentially severe organ damage due to the toxicity of the monoclonal immunoglobulin or to other mechanisms. The latter situation is increasingly observed but still poorly recognized and frequently undertreated, although it often requires rapid specific intervention to preserve involved organ function. To improve early recognition and management of these small B-cell clone-related disorders, authors from Mayo Clinic proposed to introduce the concept of monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). This report identifies the spectrum of MGCSs that are classified according to mechanisms of tissue injury. It highlights the diversity of these disorders for which diagnosis and treatment are often challenging in clinical practice and require a multidisciplinary approach. Principles of management, including main diagnostic and therapeutic procedures, are also described. Importantly, efficient control of the underlying B-cell clone usually results in organ improvement. Currently, it relies mainly on chemotherapy and other anti-B-cell/plasma cell agents, which should aim the best hematological response. Combinations of daratumumab with other anti-myeloma drugs may be best solution. High immunomodulatory dosis of IVIGs can help in failure of the anti-plasma cell therapy.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, monoclonal gammopathy of clinical significance, daratumumab, IVIG.

1 Úvod

Termín monoklonální gamapatie se používá v medicíně ve dvou významech:

- pro skupinové označení naprosto všech klinických jednotek jak benigních, tak maligních, pro něž je charakteristická přítomnost monoklonálního imunoglobulinu.
- pro pojmenování situace, kdy je přítomen monoklonální imunoglobulin nevysoké koncentrace a morfologické vyšetření kostní dřeně nenaplní kritéria maligní choroby, tedy mnohočetného myelomu (MM) nebo Waldenströmovy makroglobulinemie (MW).

V tomto textu budeme termín monoklonální gamapatie používat pro označení situace, kdy je biochemicky prokazatelný monoklonální imunoglobulin (M-Ig), anebo jeho částí, ale morfologicky není průkaz maligní choroby typu MM, MW či jiné lymfoproliferace. V kostní dřeni samozřejmě existuje populace klonálních plazmocytů či lymfoplazmocytů, která

produkuje M-Ig, ale těchto buněk je relativně málo, takže svým počtem nenaplní morfologická kritéria těchto nemocí.

Takto definovaná monoklonální gamapatie (přítomnost M-Ig nebo jeho částí bez naplnění kritérií MM, WM či jiné maligní lymfoproliferace) může nabývat dvou klinických forem:

- monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a nepoškozuje svého nositele. Tento stav se označuje jako monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS. Slova nejistého významu říkají, že se neví, zda tato odchylka v dalším čase ovlivní či neovlivní zdraví a délku života svého nositele, zda nedojde k transformaci do MM či MW či jiné maligní lymfoproliferace (1).
- Monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a poškozuje svého nositele. Pro tento stav použijeme termín autorů z Mayo Clinic – monoklonální gamapatie klinického významu (*Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* – MGCS) (2).

Protože MGCS je podstatně vzácnější než MGUS, v odborné literatuře je pro takto definované skupiny jednotek použito více synonym například *monoclonal immunoglobulin related disease*, *monoclonal immunoglobulin associated disease* (2).

Členění termínu MGCS

Termín MGCS je zastřešujícím názvem a patří pod něj skupiny nemocí, kde se již objevuje označení poškozeného orgánu. Nejčastěji se v literatuře objevují následující tři, protože kůže, ledviny a nervová vlákna jsou nejčastěji poškozovány:

- *monoclonal gammopathy of cutaneous (skin) significance* (3),
- *monoclonal gammopathy of renal significance* (4),
- *monoclonal gammopathy of neurological significance* (5).

Obě tyto jednotky MGUS a MGCS jsou dvěma stranami jedné mince. Na jedné straně mince je panna (MGUS) a na druhé

straně mince orel (MGCS). Pokud bychom přirovnali MGUS a MGCS ke dvěma stranám jedné mince, ale musíme zdůraznit, že v naprosté většině případů padá panna a zcela výjimečně padá orel, neboli se setkáváme dominantně s diagnózou MGUS a zcela výjimečně s diagnózou MGCS. Jednotce MGUS bylo věnováno poměrně hodně pozornosti v české odborné literatuře a je opakovaně tématem doporučení České myelomové skupiny (1) a tématu MGUS se věnuje také podrobně publikace Sandecká (6, 7), zatímco téma MGCS není zahrnuto do doporučení CMG a zabývají se jím pouze nečetné domácí odborné publikace. Proto v textu připomeneme jen několik důležitých informací o MGUS a více místa věnujeme MGCS.

2 Monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS

2.1 Historie vzniku termínu MGUS

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (anglicky *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS*) se používá pro situaci, kdy je přítomen monoklonální imunoglobulin (M-Ig) v koncentraci nižší než 30 g/l a v kostní dřeni není morfologický nálezy definující MM či MW, nejsou příznaky a nálezy odpovídající MM či MW a není přítomno poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Termín benigní monoklonální gamapatie poprvé použil v roce 1961 Jan Waldenström pro výše uvedené případy. Změnu názvu z **benigní monoklonální gamapatie** na **monoklonální gamapatii nejistého významu** navrhl Kyle ve své publikaci v roce 1978. Popsal v ní sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v MM, MW, anebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací MGUS v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k této nejisté budoucnosti pacientů s **benigní monoklonální gamapatií** navrhl Kyle používat termín **monoklonální gamapatie nejistého významu** a tento termín byl přijat světovou hematologickou komunitou (8, 9) a je trvale používán. Pokud se monoklonální imunoglobulin již jednou prokáže, jde o většinou o trvalou

odchylku od normy. Vymizení monoklonálního imunoglobulinu v průběhu sledování je vzácné, je popsáno u 2–5 % sledovaných, obvykle s nízkou iniciální koncentrací M-Ig (8, 9). Jednotka MGUS byla převzata do Mezinárodní klasifikace nemocí-10 pod kódem D472.

2.2 Myelom vzniká transformací z MGUS

Dnes víme, že MM nevzniká v člověku ze dne na den, či z týdne na týden, ale že jej pravidelně předchází MGUS. K transformaci MGUS do MM dojde jen u malé části osob s MGUS. Před rokem 2009 panoval názor, že MM může vzniknout vývojem z MGUS, i zcela náhle z plného zdraví. Postupný vývoj od MGUS přes asymptomatický myelom do symptomatického MM dokládají dvě velké populační studie.

V rámci skřínkové studie solidních nádorů byly zamrazovány vzorky krve celkem od 77 469 v té době zcela zdravých osob. V této obrovské skupině se po více letech sledování objevil MM u 71 osob. K dispozici byly vzorky séra odebrané 2 až 10 let před manifestací mnohočetného myelomu. Ve vzorcích odebraných 2 roky před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen ve 100 %, ve vzorcích odebraných 5 let před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen u 95 % vyšetřených, ve vzorcích odebraných 8 či více let před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen v 82,4 % případů. Tato populační studie tedy potvrdila, že všechny případy MM či MW předcházela M-Ig u asymptomatických osob neboli MGUS (10).

Weiss (2009) analyzoval séra odebraná 2–15 let před rozvojem MM. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu zjistil u 27 z 30 (90 %) testovaných osob (11).

Tyto dvě studie prokazují, že MM je předcházený rozvojem MGUS neboli, že MGUS je něco jako prekanceróza. A to je důvodem, proč je těmto nemocným nabízeno dlouhodobé sledování a proč se pozornost věnuje časné diagnóze transformace MGUS do symptomatického MM. Pokud je sledování systematické, na přechod MGUS do symptomatického MM se přijde obvykle při relativně malém poškození organismu myelomem. A tyto osoby pak mají delší celkové přežití než osoby, u nichž se o MGUS neví a lékaři se jim začnou věnovat až v době příznaků MM. Interval od prvních potíží způsobených MM do stanovení diagnózy symptomatických MM je často dlouhý, takže tito pacienti přicházejí již s větším či přímo velkým poškozením touto nemocí a jejich prognóza je proto horší než u pacientů se stanovením diagnózy při počínajících známkách MM.

2.3 Prevalence MGUS

Informace o četnosti MGUS můžeme čerpat z několika populačních studií, které proběhly v Evropě a v Severní Americe. Výsledky jsou samozřejmě vždy ovlivněny citlivostí biochemických metod, které byly použity a věkovým složením zkoumané populace. Pro přehlednost jejich výsledky uvádíme v tabulce 3.1.

Pokud jsou jedinci s novým záchytem M-Ig cíleně vyšetřeni, většina z nich splňuje kritéria MGUS, u menší části je pak

Tabulka 3.1 Údaje o výskytu (prevalenci) monoklonálního imunoglobulinu v definované populaci

Studie	Metoda vyšetřování	Prevalence neboli záchyt monoklonálního imunoglobulinu
Švédsko (12)	Elektroforéza na celulóze, 79 % vyšetřených bylo starší 25 let	0,9 %
Francouzská studie (13)	Agarózová elektroforéza 30 279 osob, celé spektrum populace	1,1 %
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie (14, 15)	Elektroforéza na agaróze 21 463 osob ve věku nad 50 let	3,2 % z toho 69 % IgG, 17 % IgM, a 10 % IgA, v 6. dekádě 1–2 %, v 7. dekádě 2–4 %, v 8. dekádě 4–5 %
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie (16)	Prevalence MGUS pouze z lehkých řetězců v populaci 18 357 obyvatel, starších 50 let	0,8 %

diagnostikován MM, primární systémová AL-amyloidóza nebo MW. Pouze u zlomku, obvykle do 5 % osob s přítomností M-Ig, jsou diagnostikovány jiné lymfoproliferativní onemocnění obvykle vycházející z B lymfocytární linie (1, 14, 15).

2.4 MGUS typu IgM a non-IgM

MGUS je zatím kategorizován jako jedna diagnóza. Z pohledu praxe a možného další vývoje je vhodné odlišovat dva typy: MGUS lymfoplazmocytární (IgM-MGUS) a MGUS plazmocytární neboli non-IgM MGUS.

Přibližně 15–20 % ze všech monoklonálních gamapatií tvoří MGUS typu IgM a ten má v kostní dřeni odpovídající lymfoplazmocytární populaci buněk. U části z těchto osob dojde časem k transformaci do MW či jiné lymfoproliferace. U osob s M-IgM je třeba se při sledování zaměřit na jiné klinické projevy, než jsou osteolytická ložiska, protože vznik osteolytických ložisek u symptomatické MW či jiné lymfoproliferace je sice možný, ale spíše výjimečný.

Monoklonální IgM nemusí provázet pouze MW, ale občas provází lymfomy marginální zóny anebo u chronickou lymfatickou leukemii (CLL). U difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) byla při provádění skříninku M-IgM zjištěna jeho přítomnost dokonce u 12 % pacientů. V menším zastoupení bývá M-IgM nalézán také u dalších lymfoproliferací, jako je lymfom z plášťových buněk (*mantle cell lymphoma*) a dalších. A často má přítomnost M-IgM u těchto lymfoproliferací negativní prognostický význam (17).

Tato fakta o přítomnosti M-IgM u ne Hodgkinských lymfomů uvádíme proto, že na jejich přítomnost je nutno myslet u každého pacienta s novým průkazem M-IgM, a tedy i tímto cílem zaměřit vyšetření. Proto u každého pacienta s IgM gamapatií je třeba provést skřínink uvedených maligních lymfoproliferací (17).

Větší skupinu tvoří non-IgM monoklonální gamapatie s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgG, IgA, nebo pouze lehkých řetězců a zcela výjimečně typu IgD nebo IgE. Non-IgM typy monoklonálních imunoglobulinů jsou tvořeny plazmocytami a mají potenciál transformovat se do mnohočetného myelomu (1).

2.5 Monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězcí

Klasická definice MGUS od Roberta Kyleho vycházela z metody elektroforetického průkazu monoklonálního imunoglobulinu, tedy kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu (8, 9). Zavedením metody stanovení volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC) kappa a lambda vznikla nová jednotka, takzvaná MGUS, z volných lehkých řetězců imunoglobulinů neboli *free light chain* MGUS čili FLC-MGUS. Je definován následovně:

- abnormální poměr volných lehkých řetězců kappa a lambda v séru,
- zvýšení koncentrace převažujícího lehkého řetězce nad normu,
- nepřítomnost monoklonálního těžkého řetězce.

Prevalence FLC-MGUS u osob starších 50 let je 0,8 %. Riziko transformace do maligní nemoci bylo 0,4–0,6 %/rok. Z hlediska transformace v MM je prognóza osob s FLC-MGUS příznivá, z hlediska funkce ledvin je jejich prognóza naopak nepříznivá. Poškození ledvin v nějaké formě bylo přítomno nebo se objevilo při sledování u 23 % z nich.

Osoby s FLC-MGUS tvoří 19 % součtu MGUS s kompletní molekulou M-Ig + FLC-MGUS, podobné procentové zastoupení mají i pacienti s *light chain* MM (16).

Při dostatečně intenzivní tvorbě klonálních lehkých řetězců kappa nebo lambda naplní alespoň část vyšetřovaných osob s FLC-MGUS kritéria jednotky zvané idiopatická Bence-Jonesova proteinurie. Ta je definována elektroforetickým průkazem jejich přítomnosti v moči a denzitometrickým kvantitativním stanovením alespoň půl gramu volných lehkých řetězců kappa nebo lambda (neboli Bence-Jonesovy bílkoviny) ve vzorku moči za 24 hodin (18).

Poměr osob se zvýšeným kreatininem mezi pacienty s Bence-Jonesovou proteinurií a klasickým MGUS byl 43 % versus 18 %. Také anémie byla častější u pacientů s Bence-Jonesovou proteinurií (42 %) oproti 16 % u pacientů s klasickým MGUS (18).

Pro monoklonální gamapatii typu lehkých řetězců není stanoven prognostický index. Pokud je však poměr volných lehkých řetězců kappa/lambda vyšší než 100 či menší než 0,01,

považuje se za vysoké riziko časně maligní transformace a nově je takto definován *early multiple myeloma* neboli časný myelom, kdy je již možné zahájit léčbu, pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné. Samotné naplnění tohoto indexu nepovažujeme za jasnou indikaci k léčbě, vždy přihlížíme k dynamice vývoje těchto hodnot. U některých pacientů s uvedenými hodnotami je evidentní kontinuální nárůst parametrů aktivity nemoci, a proto u nich zahájíme léčbu, zatímco u jiných je sice koncentrace klonálního volného řetězce (*involved FLC*) vysoká, ale hodnoty jsou v průběhu času stejné, dále se nezvyšují. Tyto pacienty spíše sledujeme a zahájení léčby odkládáme do jasných známek progresu.

Dalšími nepříznivými faktory pro FLC-MGUS je snížená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů (imunoparéza) a masivní nález volných lehkých řetězců v moči za 24 hodin.

2.6 Osoby se zvýšeným rizikem výskytu MGUS

Zvýšený výskyt MGUS, 2× až 3× oproti průměrné populaci, byl zjištěn u těch osob, které měly v první příbuzenecké linii někoho s MM či MGUS. Dále vyšší riziko bylo u osob pracujících s pesticidy. Zvýšené riziko bylo zjištěno také u osob, které mají či měly některou z autoimunitních chorob, například perniciózní anémii, ale také revmatoidní artritidu či Sjögrenův syndrom (19–23).

2.7 Diagnostická kritéria

MGUS typu IgG a vzácněji IgA a FLC-MGUS je nutno odlišit od mnohočetného myelomu dle přijatých kritérií. Uvádíme zde kritéria z roku 2010, která byla vytvořena pod vedením Roberta Kyleho, který celý svůj život zasvětil studiu monoklonálních gamapatií a zavedl termín MGUS. Publikování nových kritérií je oblíbeným tématem, a tak lze najít i později publikovaná kritéria s menšími obměnami. Pro náš článek jsme záměrně vybrali právě kritéria, na jejichž tvorbě se podílel Robert Kyle a skupina International Myeloma Working Group – IMWG. Kritéria všech monoklonálních gamapatií z roku 2010 shrnují tabulky 3.2a, 3.2b a 3.2c (24, 25).

Zásadní parametr kritérií IMWG je počet plazmatických buněk. Rajkumar ve svých kritériích z roku 2014 uvádí: za vhodné je pova-

Tabulka 3.2a Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgG nebo IgA dle International Myeloma Working Group, 2010 (24, 25)

Premaligní stav s nízkým rizikem progresu (1–2 % ročně)	Premaligní stav s vyšším rizikem progresu (10 % ročně)	Maligní onemocnění	
Non-IgM MGUS	Asymptomatický (doutnající) mnohočetný myelom	Symptomatický mnohočetný myelom	Plazmocelulární leukemie
Musí být splněna všechna ve sloupečích uvedená kritéria			
1) Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA nebo IgG je < 30 g/l. 2) Počet (klonálních) plazmatických buněk v kostní dřeni je < 10 %. 3) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem. Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a(nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita. Nejsou známky amyloidózy, nebo light chain deposition disease anebo jiné lymfoproliferativní nemoci.	1) Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA nebo IgG je 30 g a více a/nebo počet (klonálních) plazmatických buněk je 10 % a více. 2) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem ani monoklonálním imunoglobulinem označované akronymem CRAB.	1) Počet (klonálních) plazmocytů 10 % a více. 2) Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči s výjimkou nesekrečních myelomů. 3) Průkaz orgánového poškození označované akronymem CRAB: C = hyperkalcemie, R = renální insuficience způsobená monoklonálním imunoglobulinem s hodnotou kreatininu nad 2 mg/dl (176,8 μmol/l) nebo clearance pod 40 ml/min, A = anémie s hodnotou hemoglobinu o 20 g/l nižší než fyziologická hodnota nebo pod 100 g/l, B = bone disease neboli osteolytická ložiska či těžká osteoporóza nebo patologické fraktury.	Starší kritéria: 1) Relativní počet plazmocytů v periferní krvi ≥ 20 %, 2) Absolutní počet plazmocytů je ≥ 2 × 10 ⁹ /l. Kritéria přijatá skupinou Myeloma Working Group v roce 2021: relativní počet plazmocytů v periferní krvi ≥ 5 %.

Tabulka 3.2b Definice jednotek provázených pouze klonálními volnými lehkými řetězci imunoglobulinu kappa nebo lambda dle International Myeloma Working Group, 2010 (18, 24, 25)

Premaligní stav s nízkým rizikem progresu (1–2 % ročně)	Premaligní stav s vyšším rizikem progresu (10 % ročně)	Maligní onemocnění
MGUS lehkých řetězců (light chain MGUS – LC-MGUS)	Idiopatická Bence-Jonesova proteinurie (18)	Symptomatický mnohočetný myelom s lehkými řetězci
Musí být splněna všechna ve sloupečku uvedená kritéria		
1) Abnormální FLC poměr kappa/lambda < 0,26 nebo > 1,65. 2) Zvýšená koncentrace volného lehkého řetězce kappa v případě > 1,65 nebo lambda v případě FLC poměru < 0,26. 3) Není prokazatelný těžký řetězec imunoglobulinu metodou <i>hevylyte</i> a není prokazatelná kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu imunofixační elektroforézou. 4) Počet (klonálních) plazmatických buněk je < 10 %. 5) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem.	1) V moči je Bence-Jonesova monoklonální bílkovina prokazatelná elektroforézou 500 mg/24 hodin a více. 2) V kostní dřeni je 10 % (klonálních) plazmocytů a více. 3) Imunofixační vyšetření séra neprokáže kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu a vyšetření <i>hevylyte</i> neprokáže monoklonální těžký řetězec imunoglobulinu. 4) Není přítomno poškození organismu odpovídající definici CRAB.	To samé jako u myelomu, až na to, že není přítomen monoklonální těžký řetězec.

FLC – free light chain neboli volné lehké řetězce, biochemické výsledky z laboratoří obsahují anglickou zkratku FLC, takže tabulka používá FLC

Tabulka 3.2c Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle International Myeloma Working Group, 2010 (24, 25)

IgM-MGUS	Asymptomatická (doutnající) Waldenströmová makroglobulinemie	Symptomatická Waldenströmová makroglobulinemie	Mnohočetný myelom typu IgM
Musí být splněna všechna ve sloupcích uvedená kritéria			
1) Koncentrace monoklonálního IgM je nižší než 30 g/l. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je pod hranici 10 %. 3) Nejsou klinické projevy nemoci jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, které by souvisely s touto nemocí.	1) Koncentrace monoklonálního IgM je 30 g/l a vyšší. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je 10 % a více. 3) Nejsou klinické projevy nemoci, jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, které by souvisely s touto nemocí.	1) Přítomný monoklonální IgM nehlédě na koncentraci. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je 10 % a více s typickým imunofenotypem (IgM+ CD5 +, CD10- CD19 + CD2 +, CD23-). 3) Je vyloučena B-CLL či <i>mantle cell lymphom</i> . 4) Jsou-li klinické projevy nemoci, jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, splenomegalie, související s touto nemocí.	1) Klonální plazmocyty 10 % a více. 2) Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgM bez ohledu na jeho koncentraci. 3) Průkaz orgánového poškození – osteolytických ložisek, a/ nebo translokace t (11;14) metodou FISH.

žováno stanovení počtu plazmocytů pomocí trepanobiopsie, s histologickým hodnocením válečku kostní dřeně a cytologickým hodnocením aspirátu. V případě rozdílného počtu plazmocytů v cytologickém a histologickém hodnocení se používá ten výsledek, který obsahuje vyšší počet plazmocytů.

Ze zkušenosti víme, že v aspirátu kostní dřeně je díky naředění aspirované kostní dřeně periferní krví a díky nerovnoměrnému rozložení plazmocytů v kostní dřeni vždy menší počet plazmocytů, než nalezne patolog v histologickém hodnocení válečku kostní dřeně. Takže občas cytologie odpovídá MGUS, ale histologie kostní dřeně již splňuje kritéria MM. Tím chceme jen zdůraznit nutnost komplexního pohledu a neulpívání na výsledcích dílčích vyšetření a také určitou formálnost uvedené 10% hranice. Pokud chceme v proudu času zjistit poslední platná kritéria, je to možné po zadání hesel International Myeloma Working Group – IMWG, anebo hesla European Myeloma Network – EMN. V poslední době je publikační aktivita European Myeloma Network výraznější než IMWG a publikuje doporučení pro vše, co souvisí s gamapatiemi, jednou z posledních je doporučení pro očkování pacientů s monoklonálními gamapatiemi (26).

2.8 Jiné lymfoproliferace provázené přítomností monoklonálního imunoglobulinu

Přítomnost monoklonální gamapatie je často popisována u lymfoproliferativních chorob vycházejících z B-linie (17, 25, 27). Nejčastěji je M-Ig přítomen u těchto lymfoproliferací: chronická lymfatická leukemie (CLL), lymfom marginální zóny, folikulární lymfom, lymfom z plášťových buněk (*mantle cell lymphoma*), difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), ale také angioimunoblastický T-buněčný lymfom. V těchto případech však bývá monoklonální imunoglobulin nejčastěji typu M-IgM. Pouze u angioimunoblastického T-buněčného lymfomu bývají i vyšší koncentrace polyklonálních imunoglobulinů typu IgG (17, 27).

Chceme upozornit na relativně častější souběh MM a CLL. Občas jsme se setkali s pacienty sledovanými s asymptomatickou či symptomatickou formou CLL, kteří byli léčeni pro bolesti zad analgetiky a relativně opožděně

děně byla prokázána souběžná přítomnost mnohočetného myelomu s mnohočetnými osteolytickými ložisky.

U pacientů s CLL mohou být přítomné klonální volné lehké řetězce kappa nebo lambda a mohou být příčinou anurie po nitrožilním podání kontrastní látky například při nitrožilní urografii. U pacientů s CLL se jejich přítomnost nepředpokládá a obvykle se nevyšetřuje. Přítomnost volných lehkých řetězců u CLL byla v několika publikacích shledána za nepříznivé prognostické znamení. V popsaném případě pacientky s CLL, která měla vyšší koncentraci jednoho typu FLC, jak se později zjistilo, vedlo podání kontrastní látky k anurii. Kontrastní jodová látka zřejmě přispěla k vysrážení FLC v tubulech a tedy ke vzniku odliškové nefropatie (*cast nephropathy*), což způsobilo akutní anurii (28).

Obecně však platí, že u nízké agresivních lymfoproliferací bývá výskyt monoklonálního imunoglobulinu častější, než je tomu u velmi agresivních lymfoproliferací. Pokud pacientovi s nějakou lymfoproliferací chcete podat kontrastní jodovou látku, neuškodí mít ověřeno, že nemá patologické hodnoty a poměr FLC.

2.9 Častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u některých chorob

Zvýšená prevalence M-Ig bez jasné evidence jeho patologické role byla popsána u chorob pojiva (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom), systémový lupus erythematos, sklerodém, polymyositis a u Bechtěrevovy nemoci. Dále se popisuje zvýšená prevalence monoklonální gamapatie u pacientů s hepatitidou C a smíšenou kryoglobulinemií (29, 30).

2.10 Riziko transformace MGUS v mnohočetný myelom

Osoby s MGUS typu IgG a IgA mají zvýšené riziko vzniku mnohočetného myelomu oproti průměrné populaci. V případě MGUS typu IgM zase zvýšené riziko vzniku Waldenströmovy makroglobulinemie a výjimečně jiných typů lymfoproliferativních chorob.

Kumulativní riziko progresu do MM či jiné maligní lymfoproliferace se samozřejmě bude v každém sledovaném souboru lišit. Kyle v roce 2002 popsal 10% transformací v průbě-

hu 10 let, 21% transformací v průběhu 20 let a 26% transformací v průběhu 25 let (15).

Celkové riziko progresu a transformace v maligní onemocnění vychází na 1% ročně (31, 32).

Další analýza souboru z Mayo Clinic uvádí 17% transformací v průběhu 10 let, 34% transformací v průběhu 20 let a 39% transformací v průběhu 25 let. Jedinci s MGUS typu IgA a IgM mají vyšší riziko progresu než jedinci s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG (15, 31–34).

Studie také potvrdily asociaci mezi výškou koncentrace M-Ig a rizikem transformace.

Relativní riziko transformace po 10 letech bylo:

- 6% při koncentraci M-Ig do 5 g/l
- 7% při koncentraci M-Ig v intervalu 5–10 g/l
- 11% při koncentraci M-Ig v intervalu 10–15 g/l
- 20% při koncentraci M-Ig v intervalu 15–20 g/l
- 24% při koncentraci M-Ig v intervalu 20–25 g/l
- 34% při koncentraci M-Ig v intervalu 25–30 g/l (15, 34)

Dále bylo prokázáno, že míra infiltrace kostní dřeně plazmocytů také souvisí s mírou rizika transformace. Stejně tak zvýšená angiogeneze v kostní dřeni zvyšuje míru rizika a zvýšený počet cirkulujících plazmocytů také znamenal zvýšení rizika transformace (31–36).

Španělská myelomová skupina sledovala 359 osob s MGUS. Když se v průběhu tříletého sledování neustále zvyšovala koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tento typ MGUS nazvali *evolving MGUS*, čili vyvíjející se MGUS. Když byla stabilní koncentrace monoklonálního imunoglobulinu po tři roky, tuto situaci označili jako *non-evolving MGUS*, čili nevyvíjející se MGUS. Pouze 29 z uvedeného souboru splnilo kritéria *evolving MGUS*. Po deseti letech sledování zjistili transformaci do myelomu u 55% osob s *evolving* typem MGUS a jen u 10% *non-evolving* typem MGUS. Po dvaceti letech došlo k transformaci 80% *evolving* typů MGUS a jen u 13% *non-evolving* typů MGUS (37). Protože díky dlouhodobě narůstající koncentraci M-Ig je zde evidentní

přechod MGUS přes asymptomatický MM do symptomatického MM (37).

2.11 Další rizika provázející jedince s MGUS

2.11.1 Zvýšené riziko vzniku osteoporózy a patologických kostních fraktur

Osoby s MGUS mají sníženou kostní hustotu ve srovnání se stejně starou populací. To vysvětluje zvýšené riziko fraktur u jedinců s MGUS. Melton uvádí 2,7× zvýšené riziko fraktury ve srovnání s průměrnou populací a podobně i další citované práce. Vysvětluje se to zvýšenou aktivitou osteoklastů a abnormálně vysokou intenzitou resorpce kostí. Populační studie potvrdily, že u osob s MGUS je vyšší výskyt fraktur obratlů, fraktur krčku femuru a vyšší výskyt osteoporózy (38–41).

2.11.2 Zvýšené riziko trombembolismu

Další studie popisují zvýšené riziko venózního trombembolismu u osob s MGUS (42).

2.11.3 Zvýšené riziko infekcí

Dle velké populační studie obsahující 5 326 osob s MGUS a 20 161 kontrolních osob bylo zjištěno, že riziko bakteriální infekce je u osob s MGUS 2× zvýšené. Příčinou je snížení tvorby funkčních imunoglobulinů a byl i prokázán snížený počet CD4+ a CD8+ T buněk ve srovnání s osobami bez MGUS (43).

2.11.4 MGUS a transplantace solidních orgánů

Považovat či nepovažovat MGUS za rizikový faktor při rozhodování o provedení transplantace některého z orgánů? Na toto téma je málo analýz. Největší z nich hodnotila 1 593 pacientů po transplantaci některého orgánu s následující imunosupresivní léčbou. Autoři svou analýzu uzavírají konstatováním, že přítomnost MGUS nepředstavuje kontraindikaci orgánové transplantace. I ostatní publikace se shodují na tom, že MGUS není kontraindikací k transplantaci.

Nicméně je třeba intenzivním vyšetřením potvrdit, že se jedná o MGUS a nikoliv o MM a je vhodné mít dokumentovanou stabilitu koncentrace M-Ig po delší dobu před provedením orgánové transplantace (44). Primární AL-amyloidóza není kontraindikací orgánové

transplantace, například srdce, zatímco MM s AL-amyloidózou již je kontraindikací. Proto musí být pacienti s MGUS pečlivě vyšetřeni, protože provedení orgánové transplantace s následnou imunosupresivní léčbou by mohlo vést k akceleraci již přítomné maligní choroby.

U primární AL-amyloidózy je možno provést transplantaci srdce od vhodného dárce při izolovaném těžkém poškození srdce s tím, že hematologická léčba bude pokračovat po zotavení z transplantace. A naopak v případě poškození ledvin AL-amyloidózou se transplantace ledviny od vhodného dárce provádí až po dosažení remise.

2.12 Sledování pacientů s MGUS

Pacientům s MGUS i když nemají maligní chorobu, navrhujeme sledování s cílem včas prokázat případnou transformaci v maligní nemoc a včas ji začít léčit. Vyšetřujeme vždy koncentraci M-Ig a FLC a také koncentrace celkových (polyklonálních a monoklonálních) imunoglobulinů typu IgG, IgM (IgA), základní biochemii se všemi ionty včetně kalcia, krevní obraz a případně kostní denzitometrii.

Pacienti s MGUS mají také zvýšené riziko vzniku jak hematologických, tak i nehematologických maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. To je také třeba mít na vědomí při kontrolách těchto pacientů. A proto také při nejasnostech neváháme použít pro upřesnění informací o pacientově stavu FDG-PET/CT či FDG-PET/MR zobrazení (45, 46). Toto vyšetření nejen že pomůže zachytit časnou transformaci do MM, ale také pomůže zachytit jiná, s MGUS nesouvisějící maligní onemocnění, jak jsme dokumentovali v našich analýzách (45, 46).

Při sledování může sice někdy dojít k poklesu a vymizení M-Ig (47), není to však časté. Podrobnosti o vývoji pacientů sledovaných v ČR s MGUS uvádí Sandecká (48).

Intervaly mezi prvními vyšetřeními jsou obvykle kratší, protože nevíme, jak se bude vyvíjet křivka koncentrace M-Ig. A pokud zjistíme, že nedochází k prudkému vzestupu koncentrace M-Ig, intervaly prodloužíme až na 6–12 měsíců.

Podrobnější návod pro stratifikaci a sledování těchto pacientů je uveden v posledním doporučení České myelomové skupiny (1) a dále v doporučení *European Myeloma*

Network z roku 2014 (49) a doporučení, které zaznělo v roce 2021 na sjezdu Americké hematologické společnosti (50), tč. volně dostupném na PubMed.

3 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)

3.1 Definice MGCS a klasifikace

- Při histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je podobně jako u MGUS nižší než 10 %.
- Je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce.
- Vzniká poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, na rozdíl od MGUS, kdy k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem nedochází (2–5, 51).

Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgG nebo IgA či FLC-MGUS, nebo klonální lymfoplazmocytární buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgM nebo MW, mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický M-Ig, který může poškozovat člověka (2, 51). Jde tedy o *dangerous small B-cell clone* neboli o nebezpečný klon odvozený z B-linie, který člověku ubližuje a případně jej zabíjí, jak jej nazval v roce 2006 profesor Giuseppe Merlini z Itálie (52).

Jde o velmi vzácné případy a patofyziologický mechanismus není vždy zcela jasný. Poškození monoklonálním imunoglobulinem lze dělit z různých úhlů pohledu. V roce 2018 mezinárodní kolektiv autorů, zastoupený evropskými odborníky z Francie a Itálie, ale také odborníky z Mayo Clinic, Rochester (USA), vytvořil přehledový text, v němž jednotku MGCS rozčlenili dle předpokládaného patofyziologického mechanismu poškození organismu (2). Jejich dělení obsahuje tyto podskupiny:

- poškození organismu vzniklá vlivem depozit M-Ig, nebo jeho částí, ve formě amorfni, krystalické, mikrotubulární anebo ve fibrilární formě, viz tabulka 3.3,
- poškození organismu vzniká protilátkovou aktivitou M-Ig namířenou proti tkáňovým antigenům (autoantigenům) viz tabulka 3.4,

Tabulka 3.3 Monoklonální gamapatie klinického významu způsobená depozity kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu anebo jejich části v organizované anebo neorganizované formě. Upraveno dle publikace Fermand, et al. (2018) (2)

Organizovaná struktura depozit M-Ig				
Klinická jednotka	Ultrastruktura depozit	Charakteristika vyvolávající monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány	Citace
AL-amyloidóza	Fibrilární	Lambda LC 75 % Kappa LC 25 % M-IgM pod 10 %	Systémová (srdce v 80 %, ledviny v 70 %)	58, 59, 60
Typ I kryoglobulinemie	Mikrotubulární nebo krystalická	M-IgG nebo M-IgM	Systémové kůže +++m, ledviny, periferní nervy	70
Imunotaktoidní glomerulopatie	Mikrotubulární	CLL – like klonální proliferace v 50 %	Ledviny	4, 71
Získaný Fanconiho syndrom	Krystalická	Kappa FLC > 90 % Část VK1	Ledviny, proximální tubulopatie	61, 62
Crystal storing histiocytosis	Krystalická	Kappa FLC	Systémové (ledviny, kornea, klouby, lymfatická tkáň)	63, 64, 65
Krystalová keratopatie	Krystalická	M-IgG	Kornea	66–69
Neorganizovaná struktura depozit M-IgM				
MIDD		LCDD: (pouze FLC, v 80 % kappa VK1 a VK4) HCDD: truncated HC obvykle gama 1 a gama 3 LHCDD: FLC + truncated HC	Systémové (ledviny ve 100 % depozita v glomerulární a bazální membráně, játra ve 30 %, srdce ve 30 %)	69, 71–76
Proliferative glomerulonefritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)	Neorganizovaná depozita	Obvykle M-IgG3	Ledviny	2, 77
Macroglubulinosi		M-IgM	Kůže (dermis)	78

CLL – chronická lymfatická leukemie; GOMMID – glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-IgM; HCDD – heavy-chain deposition disease; LCDD – light chain deposition disease; LHCDD – light- and heavy-chain deposition disease

- poškození organismu vzniká tvorbou imunitních komplexů, jejichž součástí je M-Ig s následnou aktivací komplementu,
- poškození organismu vzniká zvýšenou tvorbou cytokinů (interleukinů) a M-Ig s touto zvýšenou tvorbou nějak souvisí, podrobnější patofyziologie těchto procesů není známa (2, 51),
- patofyziologie poškození organismus zatím vůbec není známa.

V témže roce 2018 zveřejnili Go a Rajkumar z Mao Clinic přehled MGCS z úhlu pohledu orgánové lokalizace poškození (53). Orgánové rozčlenění jednotlivých jednotek spadajících do kategorie MGCS uvádí tabulka 3.5. V našem textu se přidržíme patofyziologického členění těchto chorob. Jednotka MGCS byla přijata hematologickou komunitou v USA a v roce 2020 jí byla věnována samostatná kapitola v edukační knize vydávané u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti.

Přehled známých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem jsme zveřejnili v časopise Vnitřní lékařství v roce 1993 (54, 55). Od té doby uplynulo třicet let a za tu dobu přibýlo klinických jednotek,

u kterých nyní panuje přesvědčení, že M-Ig je vyvolávajícím činitelem a prohloubilo se poznání této kapitoly medicíny, proto jsme této kapitole znovu nastavili zrcadlo.

Poznání, že níže popsané klinické poruchy souvisí s M-Ig, má i terapeutickou konsekvenci – snažit se eradikovat M-Ig, i když není prokázána maligní infiltrace kostní dřeně. Proto jsme připravili jejich velmi stručný přehled s citacemi jak českých, tak zahraničních publikací, z nichž se o jednotlivých typech poškození lze dozvědět podrobnosti nutné k ošetřování nemocných.

3.2 MGCS způsobená depozity kompletních molekul M-Ig nebo jejich částí

Depozita M-Ig či jeho částí způsobují několik již poměrně dobře známých klinických jednotek, které se obvykle klasifikují dle ultrastrukturální charakteristiky. Tato depozita bývají buď nějakým způsobem organizována, nebo jsou zcela neorganizovaná, čili amorfní. Všechny typy těchto patologických depozit velmi často poškozují ledviny (56, 57).

Amyloidóza z lehkých řetězců (AL) je neznámějším zástupcem chorob ze skupiny

MGCS s fibrilárními depozity (58–60). Dva typické projevy AL-amyloidózy, makroglosii a krvácení do víček ilustrují obr. 3.1 a 3.2.

Získaný Fanconiho syndrom je způsoben precipitací lehkých řetězců obvykle typu kappa. Tyto řetězce se deponují lokálně v ledvinách, kde formují krystalické struktury poškozující proximální renální tubuly. To má za následek vznik tubulárních poruch typických pro získaný Fanconiho syndrom (61, 62).

Akumulace krystalů M-Ig v lysozomech makrofágů v kostní dřeni, v lymfatických uzlinách a v dalších lymfatických tkáních je charakteristickým rysem choroby pojmenované *crystal storing histiocytosis* nebo také *immunoglobulin storing histiocytosis*.

Tento typ depozit má ve svém označení termín *histiocytóza* a jen zdůrazňujeme, že nejde o klonální proliferující histiocytózu či onemocnění vycházející z histiocytární linie. Zde se termínem histiocytóza míní, že jsou nepatrně zmnožené histiocyty, které ukládají vytvořené krystalky monoklonálního imunoglobulinu (63–65).

Krystalická keratopatie obvykle vzniká tvorbou krystalických depozit M-Ig v rohovce (66–69).

Tabulka 3.4 Monoklonální gamapatie klinického významu a její projevy způsobené vazbou M-Ig na autoantigeny a dalšími mechanismy. Upraveno dle publikace Ferman, et al. (2018) (2)

Protilátkové aktivity				
	Mechanismus	Hlavní charakteristika monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány	Citace
Typ II smíšená kryoglobulinemie	Monoklonální IgM se váže na polyklonální IgG	M-IgM	Imunitními komplexy způsobená vaskulitida s poškozením kůže, ledvin periferních nervů	113–116
Získaný angioedém, získaný deficit C1 inhibitoru	C1 inhibitor	M-IgM	Angioedém	105–108
Von Willebrand disease	vW faktor	M-IgM	Krvácení	109
Bulózní kožní onemocnění	Vazba M-IgA na dermoepidermální junkci	M-IgA, M-IgA	Kožní puchýře typu pemphigu	85–87
Cold agglutinin disease	Vazba M-IgM na erytrocyty	M-IgM	Chladem indukovaná intravaskulární hemolýza	110–112
IgM periferní neuropatie	Vazba M-IgM na antigeny periferních nervů (MAG)	M-IgM	Ataxická polyneuropatie	88–104
CAP (<i>complement alternative pathway activation</i>)	Nejasný mechanismus, zřejmě M-Ig namířený proti regulačnímu proteinu	M-IgG	Ledviny	122–125
Nejasná souvislost M-Ig s nadprodukcí cytokinů				
POEMS syndrom	VEGF	Lambda LC téměř vždy, v 50 % M-IgA Osteosklerotická kostní ložiska	Periferní nervy ve 100 % a další manifestace	131–133
Zatím neobjasněné mechanismy				
Capillary leak syndrome		M-IgG, vzácně M-IgA	Systémové	156–163
TEMPI syndrom		M-IgG	Systémové	164–166
Neutrofilní dermatóza		M-IgA > 80 % vyjma Sweet syndromu, do této kategorie patří pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subcorneal pustular dermatosis a erythema elevatum diutinum	Kožní projevy různého typu	85–87, 141–143
Získané onemocnění <i>cutis laxa</i>		M-IgG často společně s gama HCDD	Kožní, ale i další – plíce a trávicí trakt	153, 154
Skleromyxedém		M-IgG	Kůže a další lokalizace	144
Skleredém		M-IgG	Pouze kůže	145–148
Syndrom Schnitzlerové	Získaná autoinflamatorní choroba s deregulací IL-1	M-IgM	Kůže, systémové příznaky + osteosklerotická ložiska	155
Sporadic late onset nemaline myopathy		Dominantně M-IgM	Poškození kosterních svalů	167–171

CAP – complement alternative pathway; CANOMAD – chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia, monoclonal IgM, cold agglutinins, antidiarrhoeal antibody; HCDD – heavy-chain deposition disease; POEMS – polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin disorders; TEMPI – teleangiectasia, erythrocytosis with elevated erythropoietin level, monoclonal gammopathy, perinephritic fluid collection, intrapulmonary shunting

Někdy také typ I kryoglobulinu může tvořit krystalické bílkovinné struktury. Monoklonální a smíšené kryoglobulinemie mohou tvořit mikrotubulární depozita s, nebo bez vaskulitidy, v závislosti na složení kryoglobulinu v postiženém orgánu (70).

Imunotaktoidní glomerulopatie nebo glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-Ig poškozuje výlučně ledviny ve formě mikrotubulárních depozit M-Ig, aniž by byly známky kryoglobulinemie (4, 71).

MGCS s neorganizovanými depozity jsou prezentovány dominantně nemocí zvanou **Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease – MIDD**. Tato neorganizovaná depozita tvoří granulární tečkovitá depozita podél bazální membrány. Depozita obvykle obsahují volné lehké řetězce **Light Chain Deposition**

Disease – LCDD, někdy obsahují těžké řetězce **Heavy Chain Deposition Disease – HCDD**, anebo obsahují obojí, **Light chain and Heavy chain Deposition Disease – LHCD**. MIDD predominantně postihuje glomerulární a tubulární části ledvin, ale může mít i systémové projevy (69, 72–76).

M-Ig může vyvolávat proliferativní glomerulonefritidu s depozity monoklonálního imunoglobulinu **Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits – PGNMID**. Zde dochází k deponování M-IgG (nejčastěji IgG3) a komplementu v glomerulárních kapilárách a mesangiu, takže výsledný

Obr. 3.1 Amyloidová depozita v jazyku způsobují makroglosii, a proto jsou na jazyku zřetelně otlačené zuby. Dalším častým problémem je fragilita kapilár. Proto jsou výjimečně na jazyku zřetelné hemoragie

Obr. 3.2 Krvácení do víček je dalším typickým projevem AL-amyloidózy. Za zapůjčení obrázku pacientky s masivním orbitálním krvácením děkují primáři Janu Simonidesovi. Pacientka s méně zřetelnými hemoragiemi na víčku je po iniciační léčbě již 15 let v kompletní remisi



obraz se podobá imunitními komplexy mediované glomerulonefritidě (4, 77). Na rozdíl od MIDD je PNMID omezena pouze na ledviny.

Zcela výjimečně amorfní M-Ig depozita jsou ukládána v jiných tkáních, jako například u makroglobulinózy, kdy vznikají intradermální depozita M-IgM (78).

Glomerulární intrakapilární tromby tvořené IgM jsou velmi vzácnou komplikací WM s hyperviskozitou (79).

Odlitková nefropatie je tvořena lehkými řetězci (FLC – cast nephropathy), ale ta je vý-

sledkem masivní produkce nefrotoxických FLC, což již signalizuje mohutnou populaci maligních buněk, a to již nepatří do klinického spektra MGSC, ale je to také velmi častá forma poškození ledvin u pacientů s MM (80–82).

3.3 MGCS způsobená protilátkovou aktivitou M-Ig

M-Ig může nabývat vlastností autoprotilátky, vázat se na různé tělu vlastní autoantigeny, a tak poškozovat četné tkáně.

3.3.1 Ledvinné poškození

Zaměření M-Ig proti kolagenu IV nebo proti fosfolipázovému receptoru A2 bylo dokumentováno ve vzácných případech s poškozením bazální membrány glomerulů, způsobujícím membránovou glomerulopatii (83, 84).

3.3.2 Bulózní kožní poškození

M-Ig může být příčinou bulózních kožních chorob s prokázanou protilátkovou aktivitou zaměřenou na kolagen VII (85–87). Tato diagnóza vyžaduje morfologický průkaz lineárních imunoglobulinových depozit v oblasti dermoepidermální junctiony s průkazem toho samého imunoglobulinu a typu lehkého řetězce, jako má cirkulující M-Ig (87). Případ bulózního onemocnění, které provázelo MGUS typu IgA a později MM a po dosažení kompletní remise MM zcela vymizelo, jsme popsali v roce 2009 (86).

Bulózní kožní poškození, takzvaný IgA pemphigus, uvádí obr. 3.3. U této pacientky po dosažení kompletní remise kožní morfy vymizely a při recidivě nemoci se opět navrátily, což potvrzuje, že monoklonální imunoglobulin typu IgA se podílel na etiologii těchto puchýřků.

V některých případech ale imunohistochemické barvení může prokázat depozita nemonoklonálních imunoglobulinů, což lze interpretovat tak, že přítomnou protilátkou není M-Ig, ale že protilátky jsou produkovány autoreaktivními polyklonálními B buňkami,

Tabulka 3.5 Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS, Rajkumar SV (53)

Název jednotky (citace)	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
Kožní formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný angioedém, neboli získaný deficit C1 inhibitoru (3, 105–108, 161–163)	Opakované ataky angioedému bez urtiky či pruritu	Protilátky proti inhibitoru C1 esterázy
Kryoglobulinemie (3, 70, 113–116)	Akrocyanóza, purpura, kožní ulcerace, periferní neuropatie, artralgie, glomerulonefritida	Precipitace M-Ig nebo vazba M-IgM polyklonální IgG v chladu s tvorbou imunokomplexů. Důsledkem jsou pak vaskulitidy či hyperviskozita
Nekrobiotický xantogranulom Xantoma planum (3, 117–121)	Žluto-oranžové papule/plaky někdy s ulcerací. Lokalizace na víčku způsobuje proptózu, ale lokalizace může být kdekoliv, játra, kardiopulmonální systém	Nejasná, spekuluje se že M-Ig se váže na lipoproteiny a tyto komplexy akumulují pěníte histiocyty (foamy cells)
Syndrom Schnitzlerové (3, 155)	Ataky urtiky s bolestí kostí, kožními změnami a známkami zánětlivé reakce	Nejasný mechanismus
Skleromyxedém (3, 144, 180)	Voskovité papuly nebo plaky, artralgie, může být i restriktivní plicní porucha	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy
Skleredém (3, 145–152, 180)	Infiltrace podkoží mucinovými hmotami ztuhnutí kůže obstrukce	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy, podobně jako u tyreoidní orbitopatie, kde je ale mucin produkován jen lokálně v orbitě
Cutis laxa (volná kůže) (3, 153, 154)	Narušení elasticity kůže	Nejasný mechanismus

Tabulka 3.5 Pokračování

Endokrinologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Inzulínový autoimunitní syndrom (173)	Epizodické stavy zmatenosti, pocení závratě, letargie, palpitace, křeče – známky hypoglykemie	M-Ig se váže na inzulín. Výsledná hyperglykemie podporuje další uvolňování inzulínu. Nakonec pro nadbytek inzulínu dochází k hypoglykémii
Hematologické formy poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný von Willebrandův syndrom (99, 134–140)	Modřiny, krvácení z mukóz, krvácení do měkkých tkání vlivem snížené koncentraci faktoru 8	M-Ig namířený proti von Willebrandovu faktoru s jeho následným odstraněním nebo interference s jeho vazbou na trombocyty či kolagen
Získaný atypický hemolyticko-uremický syndrom (126–130)	Anémie, selhání ledvin	M-Ig zasahuje do alternativní cesty aktivace komplementu
Nemoc chladových aglutininů (110–112)	Akrocyanóza, aglutinace erytrocytů v chladu intravaskulární hemolytická anémie, většinou IgMκ-MGUS či MW	M-IgM namířené proti antigenu erytrocytů Ii, v chladu dojde k navázání a akrocyanóze a na to naváže komplementem mediovaná hemolýza
TEMPI syndrom (164–166)	Teleangiektázie, erytrocytóza, zvýšená hladina erytropoetinu, MGUS, perinefrické kolekce tekutin a intrapulmonální zkraty	Nejasná
Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem		
Glomerulopatie vazbou protilátek na bazální membránu (4, 83, 84, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti bazální membráně
C3 glomerulonefritida (4, 122–125, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Nemoc denzních depozit (<i>Dense deposit disease</i>) (4, 69, 72–76, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Fibrilární glomerulonefritida (4, 181, 182)	Hematurie, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Fibrilární depozita M-Ig v glomerulech
Imunotaktoidní glomerulonefritida (<i>Immunotactoid glomerulonephritis</i>) (4, 71, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Mikrotubulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci (Light-chain proximal tubulopathy), zde patří i Fanconiho syndrom (4, 61, 62)	Aminoacidurie, hyperfosfaturie, normoglykemická glykosurie, proximální renální tubulární acidóza obvykle FLC MGUS typu FLC κ	Přímé toxické poškození proximálních renálních tubulů volnými lehkými řetězci (FLC)
Membránová nefropatie (Membranous nephropathy) (4, 83, 84, 181, 182)	IgG3κ-MGUS. Poškození glomerulární membrány s proteinurií	Protilátka proti A2 receptoru fosfolipázy
Choroba z ukládání monoklonálního imunoglobulinu (<i>Monoclonal immunoglobulin deposition disease – MIDD</i>) (4, 69, 72–76, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, renální poškození, nejčastěji u κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Progresivní glomerulonefritida s depozity M-Ig (<i>Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits</i>) (4, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, poškození funkce ledvin Obvykle při IgG3κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Neurologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
CANOMAD (5, 89)	Chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie, při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylovým protilátkám	Protilátky proti disialosyl gangliosidům
POEMS (5, 131–133)	Polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, kožní změny, nejčastěji λ-MGUS,	Nejasná
Senzomotorická neuropatie (<i>Sensorimotor neuropathy</i>) (5, 72–74)	Distální, demyelinizační, symetrická neuropatie (ataxie, postižení motorických vláken jen mírné, obvykle při IgM-MGUS)	Protilátka proti <i>myelin-associated glycoprotein – MAG</i> , gangliosidům nebo asialo-GM1
Sporadická získaná nemaligní myopatie (<i>Sporadic late-onset nemaline myopathy</i>) (167–171)	Svalová slabost a atrofie, která může vyústit v respirační selhání a kongestivní kardiální selhání	
Oční		
Korneální depozita mědi (<i>Corneal copper deposition</i>) (174)	Snížená zraková ostrost, difúzní nahnědlé zbarvení rohovky, hypercupremie, často při IgG-MGUS	Rohovková depozita M-Ig se silnou afinitou k mědi
Krystalová keratopatie (<i>Crystalline keratopathy</i>) (66–69)	Snížená zraková ostrost, opacita rohovky, nejčastěji při IgGκ-MGUS	Korneální depozita M-Ig formujících krystalické struktury
Jiné formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Acquired capillary leak syndrome (156–159)	Opakované ataky anebo chronický problém: hypovolemický šok s generalizovaným edémem a zvýšeným počtem erytrocytů v krevním obrazu způsobených hemokoncentrací	Nejasný mechanismus
Histiocytoza s ukládáním krystalů imunoglobulinů (<i>Crystal-storing histiocytosis neboli monoclonal immunoglobulin storing histiocytosis</i>) (63–65)	Akumulace histiocyty s depozity imunoglobulinu v krystalické struktuře. Postižena bývá kostní dřeň, exokrinní žlázy, ledviny, trávicí trakt, lymfatické uzliny a slezina	Akumulace lehkých řetězců ve formě krystalických struktur v histiocytech

jako je tomu u autoimunitní cytopenie asociované s lymfoidními chorobami (85, 87).

3.3.3 Neurologické poškození

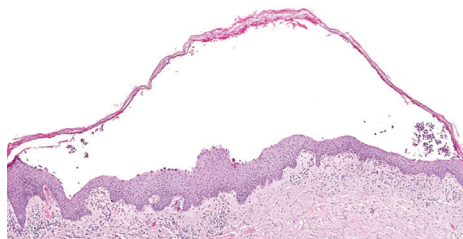
Diferenciální diagnostika neurologického postižení je velmi obtížná. Je plně v rukou neurologů. Jejich diagnostické postupy jsou založeny na primárním stanovení typu neurologické poruchy dle klinického a elektrofyziologického obrazu postižení. Dle tohoto typu určí možný podíl autoprotilátek, které se snaží prokázat, případně souvislost s prokázaným monoklonálním imunoglobulinem a dle toho se s hematology domluví na léčbě.

3.3.3.1 Asociace neuropatie a monoklonální gamapatie

Monoklonální gamapatie je často asociována s různými typy symetrických i asymetrických periferních neuropatií. Nejčastěji je postižení periferních nervů prokazováno u pacientů s M-IgM, zatímco u M-IgG a M-IgA je asociace s neuropatií méně častá a kauzální spojitost je u nich méně jednoznačná. Výskyt polyneuropatie či vícečetné mononeuropatie se u pacientů s M-IgM popisuje přibližně v 15 %. Naopak monoklonální imunoglobulin je prokazován až u 10 % pacientů s jinak idiopatickou polyneuropatií, což významně přesahuje populační výskyt (1–3 %). Polyneuropatie jsou u pacientů s M-IgM až v 70 % asociovány s výskytem protilátek proti myelin-asociovanému glykoproteinu a/nebo proti glykolipidům, tj. gangliosidům případně sulfatidům. Ve více než polovině případů se jedná o demyelinizační autoimunitně podmíněné a tedy kauzálně léčitelné typy polyneuropatií, jejichž správná identifikace umožní patofyziologicky zaměřenou terapii s potenciálem stabilizace či dokonce zlepšení klinického stavu pacienta. Tato situace je zásadně odlišná od axonálních polyneuropatií (které jsou obecně daleko častější a mohou se vyskytovat i u pacientů s M-Ig), u nichž je terapie ve většině případů pouze symptomatická, onemocnění přirozeně progreduje a zástava progresu či dokonce zásadní zlepšení stavu nervových struktur je málo pravděpodobné. Správná klasifikace typu polyneuropatie je tedy u pacientů s M-Ig mimořádně důležitá a může klíčovým způsobem ovlivnit prognózu pacienta. Demyelinizační neuropatie aso-

Obr. 3.3 IgA pemphigus. Zobrazené morfy provázely pacientku po celou dobu, po kterou byla sledována jako MGUS. Po transformaci do mnohočetného myelomu byla podána léčba, která vedla ke kompletní remisi. S vymizením monoklonálního imunoglobulinu vymizely i pemphigové morfy a opět při recidivě myelomu se tyto navrátily. To potvrzuje etiopatogenetickou souvislost kožních morfů s monoklonálním imunoglobulinem, stejně jako imunofluorescenční průkaz imunoglobulinu IgA v excidované pemphigové morfě

Histologie puchýřku při IgGA pmhigu



Před léčbou



Po léčbě



ciované s M-Ig představují do značné míry kontinuální spektrum, které však lze arbitrárně rozdělit do několika charakteristických syndromů, které jsou mimo jiné asociovány s různými typy autoprotilátek. Zejména se jedná o následujících typů demyelinizačních neuropatií:

3.3.3.2 Distální symetrická převážně senzitivní primárně demyelinizační polyneuropatie s M-IgM

(Distal acquired demyelinating sensory neuropathy with M-protein – DADS-M)

Tento typ neuropatie provázený senzitivní ataxií a tremorem představuje nejčastější typ M-IgM asociované polyneuropatie. DADS je distálním typem níže uvedeně chronické zánetlivé polyneuropatie (CIDP). Asi u 1/2–2/3 těchto pacientů jsou prokazovány protilátky zaměřené proti myelin-asociovanému glykoproteinu (Myelin-Associated Glycoprotein – MAG). Tito pacienti se liší z hlediska odpovědi na terapii a jejich identifikace je proto důležitá (5, 88–99).

Dominantním klinickým příznakem bývají zpočátku zejména bolesti a parestzie. Progrese onemocnění je obecně pomalá, během 1–2 dekád však u většiny pacien-

tů způsobuje závažnou disabilitu zejména z důvodu těžké ataxie DKK s poruchou chůze. Přítomnost anti-MAG protilátek popisují některé práce i u části pacientů s M-IgM asociovanou axonální či smíšenou axonálně-demyelinizační senzitivní či senzitivně-motorickou polyneuropatií. Otázkou však zůstává validita hodnocení demyelinizačního podílu postižení v této skupině pacientů, protože zejména po delším trvání postižení narůstá axonální podíl, zatímco preexistující demyelinizační rysy postižení již nemusejí být jednoznačně patrné.

3.3.3.3 Asociace chronické imunitně podmíněné demyelinizační ataktické senzitivně-motorické polyneuropatie s oftalmoparézou, M-IgM, chladovými aglutininy a průkazem antigangliosidových protilátek

(Chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, M-Ig paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies – CANOMAD).

Je to velmi vzácná porucha. Nejčastěji prokazovanými antigangliosidovými protilátkami u tohoto syndromu jsou protilátky proti antigenům GD1b, GD3, GT1b a GQ1b. Pacienti mají často výraznou senzitivní ataxii a pozitivní senzitivní symptomy charakteru

parestezií a bolesti. Časté jsou okohybné poruchy, případně poruchy polykání a to trvalé či intermitentně se vyskytující (5, 88–99).

3.3.3.4 Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Jedná se o senzitivně-motorickou či převážně motorickou polyneuropatii, způsobující distální i proximální slabost zejména dolních končetin. Monoklonální imunoglobulin je dle publikovaných prací prokazován u více než 20 % pacientů s CIDP. Tento typ polyneuropatie bývá častější u pacientů s M-IgG a M-IgA a je také častější u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií či mnohočetným myelomem (5, 88–99).

3.3.3.5 Asymetrické formy multifokálních demyelinizačních autoimunitně podmíněných neuropatií

Jde opravdu o velmi vzácné typy postižení. Recentní publikace prokazují výskyt M-Ig asi u 25 % pacientů s těmito formami periferní neuropatie, většinou jde o M-IgM. Jedná se zejména multifokální motorickou neuropatii (multifocal motor neuropathy – MMN) charakterizovanou vícečetnými čistě motorickými lézemi různých periferních nervů. Postižení vede k rozvoji asymetrických chabých paréz většinou iniciálně na HKK, bez senzitivních symptomů. Tento typ polyneuropatie bývá asociován s výskytem protilátek proti GM1 gangliosidům.

Multifokální asymetrickou demyelinizační senzitivně-motorickou polyneuropatii (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy – MADSAM), která je senzitivně-motorickou variantou předchozího onemocnění, obvykle bez průkazu anti-GM1 protilátek. Představuje určitý přechod mezi CIDP a MMN (5, 88–99).

3.3.3.6 Léčba výše uvedených neuropatií

U všech výše uvedených typů polyneuropatií (DADS, CIDP, MMN, MADSAM, CANOMAD) lze kromě fyzioterapie a případně symptomatické léčby neuropatické bolesti terapeuticky využít postupy ovlivňující průběh onemocnění, tedy aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG), plazmaferézu a u některých forem (CIDP, MADSAM) také kortikoidy. Tyto postupy jsou obvykle používány

jako léčba první linie a mají potenciál zlepšit klinický stav pacientů a významně zpomalit progresi onemocnění. Část pacientů vyžaduje duální terapii, například IVIG + kortikoidy, případně kombinaci IVIG a intenzivnějších léčebných postupů uvedených níže (5, 89–104).

U pacientů s anti-MAG protilátkami a také u pacientů s DADS-M, CANOMAD a některých forem MADSAM asociovaných s výskytem M-Ig jsou výše popsané terapeutické přístupy často nedostatečně účinné. V takových případech je vhodné zkusit léčbu potlačující tvorbu autoprotilátek. V této indikaci je v odborné literatuře popsáno použití následujících preparátů: rituximabu, případně novějších léků, obinutuzumabu, ibrutinibu či jeho novějších derivátů, které však zatím u nás nejsou dostupné (acalabrutinib, zanubrutinib), případně venetoclax, anebo léků ze skupiny klasických cytostatik: cyklofosamid, chlorambucil, azathioprin, fludarabin či bendamustin). Možným řešením je i kombinace těchto agresivnějších léčebných přístupů s výše popsanými prvoliniovými terapiemi demyelinizačních polyneuropatií. Podle některých publikovaných případových studií je ke zvážení aplikace rituximabu či dalších agresivnějších léčebných strategií i u pacientů s ostatními typy M-IgM asociovaných demyelinizačních polyneuropatií, pokud nejsou prvoliniové postupy dostatečně účinné (5, 90–104).

3.3.3.7 Axonální či smíšené axonálně demyelinizační neuropatie

Kromě popsaných demyelinizačních neuropatií je především u pacientů s M-IgG a M-IgA a menšího podílu pacientů s M-IgM popisován zvýšený výskyt axonální (či smíšené axonálně-demyelinizační) distální senzitivně-motorické polyneuropatie, podobné idiopatickým typům polyneuropatií a nesplňující kritéria primárně demyelinizačních postižení. Také tato skupina je zřejmě vysoce heterogenní a lze z ní vydělit několik různých skupin:

■ Některé práce prokazují výskyt anti-MAG protilátek i u menší části těchto pacientů zejména s M-IgM. Otázkou je správnost stanovení typu polyneuropatie, resp. validity hodnocení demyelinizačního podílu postižení, protože po delším trvání postižení narůstá podíl axonální složky, zatímco demyelinizační podíl již nemusí

být zřetelně patrný. I u těchto pacientů je jistě vhodné zvážit alespoň terapeutický pokus s léky doporučenými u DADS-M s anti-MAG protilátkami popsaný výše.

■ Zejména u asymetrických forem polyneuropatie je možným vysvětlením vaskulitida. Tuto diagnózu významně podporuje průkaz kryoglobulinů, definitivní stanovení diagnózy je možné provést z biopsie periferního nervu (nejčastěji nervus suralis). Také v tomto případě je indikována nespecifická léčba kortikoidy, IVIG případně dalšími preparáty, velmi podobně jako v případě demyelinizačních neuropatií (5, 90–104).

■ U některých pacientů především s M-IgG či M-IgA může být axonální neuropatie podmíněna AL-amyloidózou. Onemocnění je způsobeno ukládáním lehkých řetězců monoklonálních imunoglobulinů (především typu lambda) do různých tkání a má většinou multiorgánovou manifestaci. Polyneuropatie bývá distální symetrická axonální, dominantně senzitivní s výraznými pozitivními senzitivními symptomy charakteru parestezií a neuropatické bolesti, lokalizovanými především akrálně na dolních končetinách s postupným proximálním šířením. Současné jsou časté a výrazné symptomy dysfunkce autonomního nervového systému (ortostatická intolerance, zácpy či průjmy, pocit časného nasycení, poruchy potivosti, sexuální a/nebo genitourinární dysfunkce). Frekventní bývá také oboustranný syndrom karpálního tunelu, často s nižší účinností operačního řešení. Polyneuropatie postihuje predilekčně tzv. tenká nervová vlákna (při jejich výhradním postižení nemusí mít polyneuropatie odpovídající korelát na EMG vyšetření a je nutné objektivizovat ji jinými metodami, např. kožní biopsií). Kromě postižení periferních nervů jsou typicky postiženy i další orgány a orgánové systémy: typický je výrazný váhový úbytek, časté je srdeční selhání, renální či hepatální dysfunkce, oční změny apod. Diagnosticky lze provést biopsii tukové tkáně případně periferního nervu, pomoci může také kardiologické vyšetření. Pokud se prokáže souvislost neuropatie s AL-amyloidózou, je indikována standardní léčba AL-amyloidózy (90–104).

■ V ostatních případech je kauzální souvislost polyneuropatie s M-Ig daleko méně jednoznačná a její terapeutická ovlivnitelnost je omezená. U těchto pacientů není výskyt polyneuropatie obvykle asociován s průkazem relevantních autoprotilátek a autoimunitní etiologie postižení se spíše nepředpokládá. Postupy používané v léčbě demyelinizačních typů polyneuropatií nejsou proto dle publikovaných studií dostatečně účinné. Popisován je pouze efekt rituximabu v ojedinělých případech, otázkou však je správnost stanovení diagnózy u těchto pacientů (tedy otázka, zda také nešlo o primárně demyelinizační typ postižení). Pacientům lze obecně nabídnout pouze fyzioterapii a v případě výskytu pozitivních senzitivních symptomů charakteru parestezií či neuropatické bolesti také antineuralgickou terapii.

3.3.4 Získaný angioedém a získaná von Willebrandova choroba

Získaný deficit C1 inhibitoru může být způsoben protilátkovou aktivitou M-Ig s inhibičním vlivem na tyto proteiny. Zřejmě s nimi vytváří komplexy a akceleruje katabolismus těchto proteinů (105–108).

A protilátkovou aktivitou M-Ig, hlavně typu M-IgM, se vysvětlují některá pozorování vzniku získané formy von Willebrandovy choroby (109).

3.3.5 Nemoc chladových aglutininů

V případě nemoci chladových aglutininů vyvolává expozice chladu ischemické problémy prochlazených akraálních částí těla a indukuje intravaskulární hemolýzu vazbou M-IgM na autoantigeny erytrocytů. Typické projevy, akrocyanóza, okamžitou aglutinaci při vystříknutí krve na misku a známky intravaskulární hemolýzy ve zkumavce ilustruje obr. 3.4.

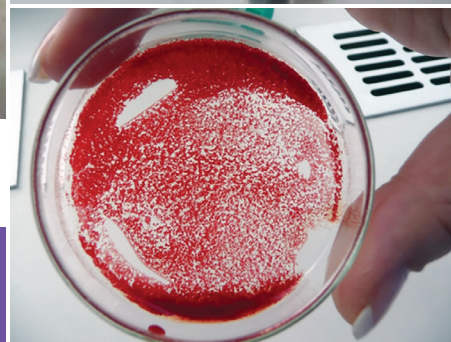
Tato vazba nastartuje komplementem mediovanou intravaskulární hemolýzu. Proto také vzestup koncentrace komplementu při infekcích zvýší intenzitu hemolýzy a prohloubí anémii (110–112). Hemolýzu lze zastavit podáním léčebné protilátky proti C5 složce komplementu, neboli anti-C5 protilátky, zvané eculizumab. Tato protilátka má potenciál rychle zastavit hemolýzu způsobenou chladovými

Obr. 3.4 Monoklonální imunoglobulin typu IgM může mít vlastnosti chladových aglutininů. Typická je akrocyanóza, fialový ušní boltec v zimě. Po odběru krve je zřetelné červené sérum jako známka intravaskulární hemolýzy i při pokojové teplotě. Při vystříknutí krve na podložní skleněnou chladnou misku dochází okamžitě k aglutinaci. Problémem pacientů s chladovými aglutininy jsou infekce, protože při infekci se zvýší tvorba komplementu, a tím se zvýší i intenzita hemolýzy



Chladové aglutininy IgM – v chladu akrocyanóza, aglutinace na sklíčku a hemolýza ve zkumavce při pokojové teplotě

Problém pacientů s chladovými aglutininy – infekce (horečka) zvýší koncentraci komplementu a výrazně zvýší intenzitu hemolýzy



vými aglutininy (112). Pokud nejde o kritický stav, podává se obvykle kombinace rituximabu, dexametazonu a bendamustinu s cílem potlačit tvorbu M-IgM, který má vlastnost chladového aglutininu (111).

3.3.6 Kryoglobulinemie

Při smíšené kryoglobulinemii typu II se M-IgM váže na Fc část polyklonálních imunoglobulinů typu IgG a vzniká revmatoidní faktor. Depozice těchto imunitních komplexů monoklonálního IgM s polyklonálním IgG ve stěnách cév vede k aktivaci komplementu a tvorbě perivaskulárních infiltrátů charakteristických pro leukocytoklastickou vaskulitidu (96, 113–116). Podrobněji se problému kryoglobulinemie věnujeme v textu o Waldenströmova makroglobulinemii, protože kryoglobulin bývá nejčastěji typu IgM, kam jsme umístili i obrázky tohoto postižení.

3.3.7 Xantomatóza a xantogranulom

Monoklonální protilátky mohou způsobit intracelulární akumulaci imunitních komplexů složených z monoklonálního imunoglobulinu

a z lipoproteinů (lipidů). Tímto patofyziologickým mechanismem se dnes vysvětluje vznik xantomatózy a xantogranulomatózy, které jsou také asociovány s M-Ig. Xantomatóza je charakteristická intracelulární akumulací cholesterolového materiálu v makrofázích, které se akumulují v kůži v okolí vaziva šlach a tvoří ložiska pěnitých buněk neboli *foamy cells* (117).

Xantomy bývají distribuovány difúzně, dominantně v ohbích končetin, ale i na trupu a obličeji. Na obr. 3.5 je náš pacient s kožní xantomatózou.

Akumulace takto definovaných imunitních komplexů (M-Ig + lipoprotein) může být však také asociovaná se zánětlivou složkou v pěnitých infiltrátech a získat charakter nekrobiotického xantogranulomu (117–121).

Nekrobiotický xantogranulom bývá často lokalizován periorbitálně, ale může postihovat i nitro orbity, ale může být lokalizován kdekoli v těle. Na obr. 3.6 je periokulární forma nekrobiotického xantogranulomu. A na obr. 3.7 je xantogranulom v podkoží končetiny a dále obraz xantogranulomu při FDG-PET/CT zobrazení.

Obr. 3.5 Xantomatóza kůže u pacienta s MGUS typu IgG, později se objevil u tohoto pacienta i nekrobiotický xantogranulom



Obr. 3.6 Nekrobiotický xantogranulom víček, který bývá často spojen s astmatem. Pokud masy xantogranulomu zasahují i do očníce, může být narušen zrak. a) Nekrobiotický xantogranulom víček u pacientky s MGUS typu IgM b) Orbitální xantogranulom infiltrující také svaly orbity, bez další diseminace



Nekrobiotický xantogranulom = xantogranulom a přítomnost M-Ig

Obr. 3.7 Žlutavé morfy xantogranulomu v podkoží. Při FDG-PET/CT zobrazení xantogranulom intenzivně akumuluje FDG, a proto je jeho vývoj velmi dobře hodnotitelný pomocí FDG-PET/CT



Normolipemická xantomatóza je asociovaná s M-Ig a abnormalitami komplementu s nízkými hladinami C4. M-IgG se na procesu podílí svou protilátkovou aktivitou a interakcí s různými lipoproteiny, s nimiž tvoří imunitní komplexy s následnou akumulací v makrofázích a s případnou aktivací komplementu. Ložiska makrofágů akumulujících lipidy vytvářejí typická ložiska pěníných buněk (117).

3.4 MGCS způsobená alternativní cestou aktivace komplementu (Complement Alternative Pathway activation – CAP)

3.4.1 C3 glomerulopatie (C3G)

C3G je vzácná skupina chronických onemocnění ledvin charakterizovaná depozicí C3 proteinu v glomerulech. Dle denzity depozitů se rozlišují 2 subtypy: DDD – nemoc s ukládáním denzních depozitů a C3GN-C3 glomerulonefritida. Nemoc je způsobena aktivací komplementu alternativní cestou (Complement alternative pathway – CAP). C3G se vyskytuje jak v dětském věku, tak i u dospělých.

U pacientů ve věku > 50 let je často asociovaná s indolentní IgG monoklonální gamapatií (122–125).

V některých případech se totiž podařilo prokázat aktivitu M-IgG proti některým regulačním proteinům této alternativní cesty aktivace komplementu, jako je faktor H. A podařilo se také prokázat příznivý účinek léčby cílící na klonální produkci M-Ig. Pokles koncentrace M-Ig v séru byl spojen s regresí této nemoci (122).

3.4.2 Atypický hemolyticko-uremický syndrom

V případech atypického hemolytického uremického syndromu je zvýšená incidence monoklonální gamapatie a v některých případech se podařilo prokázat protilátkovou aktivitu proti faktoru H (126–130). Interakce M-Ig s proteiny alternativní aktivační dráhy komplementu může nabývat více klinických projevů, zatím je o této jednotce známo jen málo (122–130).

3.5 MGCS způsobená zvýšenou tvorbou cytokinů

Akronym POEMS je složen z termínů: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrino-

pathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes (131). V případě POEMS syndromu mívá M-Ig velmi často lehké řetězce λ a častěji je v této skupině pacientů zastoupen M-Ig typu IgA, než je tomu v průměrné populaci s MGUS. V kostní dřeni bývá < 5 % plazmocytů. Typická pro POEMS jsou fokální osteosklerotická kostní ložiska. Charakteristickým znakem je elevace vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), výše jeho koncentrace koreluje s aktivitou nemoci (132, 133). Na obr. 3.8 je osteosklerotické ložisko, které je pro POEMS typické.

Působení VEGF na vaskulární permeabilitu a angiogenezi může být příčinou edému postihující myelinová vlákna, což je poškozuje. A zřejmě se podílí i na tvorbě kožních hemangiomů, které jsou pro POEMS typické. Osteosklerotická ložiska jsou zřejmě důsledkem VEGF – indukované osteoplastické diferenciace. Nevíme ale, proč je osteoskleróza ložisková a ne difúzní. Zvýšené sérové hladiny VEGF zde mají zásadní roli (131). Proč k tomu dochází a jaká je souvislost s M-Ig, se zatím pouze spekuluje. Je to následek nějaké autoprotilátkové aktivity M-Ig nebo ovlivnění nějakého systému ligand – receptor?

3.6 MGCS s nejasným patofyziologickým mechanismem

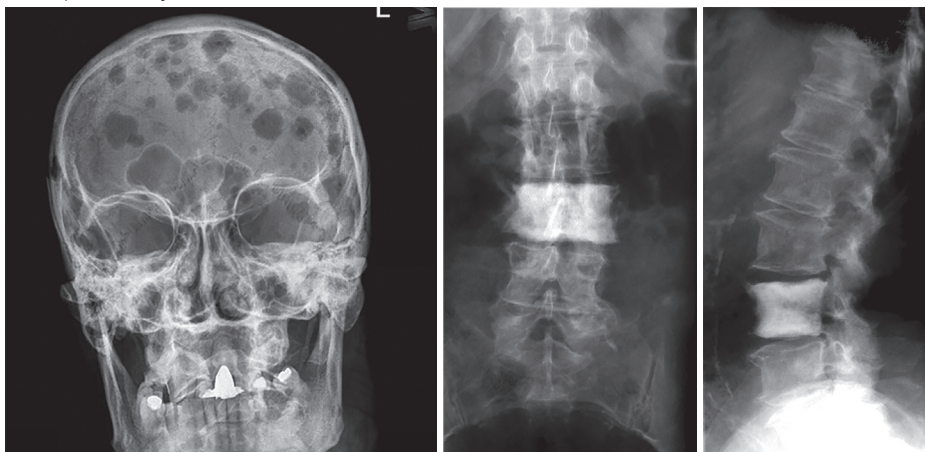
3.6.1 Poruchy hemostázy

Monoklonální gamapatie způsobují někdy poruchy hemostázy, nejčastěji krvácivé komplikace, ale jindy zase trombembolické komplikace.

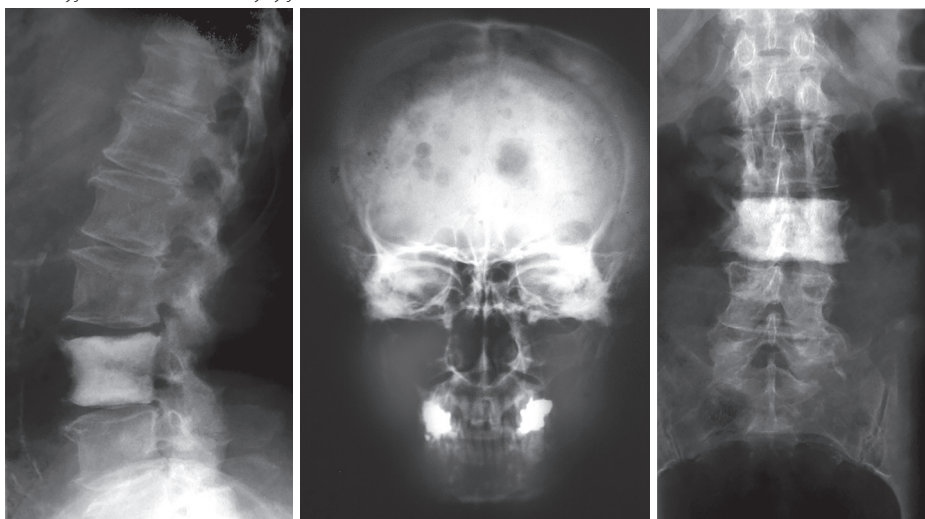
Příkladem může být Gplb-mediovaná selektivní adsorpce von Willebrandova faktoru na klonálních plazmatických buňkách či blokáda von Willebrandova faktoru M-Ig (134–137).

Do této skupiny lze zařadit krvácivé projevy vlivem adsorpce faktoru X na amyloidové fibrily (138). Monoklonálním imunoglobulinem zhoršená funkce trombocytů je klasickou komplikací, spojenou ale s vyššími hladinami FLC a M-Ig. Není jasné, zda i nízké hodnoty mohou ovlivnit funkci trombocytů. Ne vždy se u konkrétního pacienta podaří narušenou funkci hemostázy přesně pojmenovat a definovat. Někdy se jen smíříme s konstatováním, že monoklonální imunoglobulin komplexně

Obr. 3.8 Pro mnohočetný myelom jsou typická osteolytická ložiska, jak ilustruje snímek lebky. Pro POEMS syndrom jsou charakteristická osteosklerotická ložiska, jak ilustruje snímek bederní páteře s osteosklerotickou přeměnou jednoho obratle



Zcela výjimečně místo osteolýzy je osteoskleróza u MM



ovlivňuje hemostázu, že výsledkem může být jak hemoragická diatéza neboli krvácivé komplikace, tak opak trombembolické komplikace, které mohou mít jako následek akutní plicní embolii anebo chronickou sukcesivní plicní embolizaci s rozvojem plicní hypertenze (138–140).

3.6.2 Kožní postižení

V mnoha případech patologických jevů způsobených M-Ig se zatím nepodařilo přesně definovat patofyziologickou roli M-Ig v procesu. Týká se to hlavně skupiny kožních neutrofilních dermatóz, do níž se řadí pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subkorneální pustulární dermatóza a erythema elevatum diutinum (141).

S výjimkou Sweetova syndromu je více než 80 % případů neutrofilních dermatóz způsobeno monoklonálním imunoglobulinem typu IgA, což signalizuje roli IgA, IgA receptoru a/nebo slizniční imunity při vzniku

neutrofilních tkáňových infiltrátů (141–144). Ale jsou i případy subkorneální pustulární dermatózy s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG.

Přítomnost M-IgG je diagnostickým kritériem pro skleromyxedém, který je charakteristický papulárními a sklerodermoidními kožními ložisky na podkladě depozitů mucinu, proliferace fibroblastů a fibrózou s potenciálními systémovými projevy (144).

Kožní změny odpovídající skleromyxedému u naší pacientky ilustruje obr. 3.9.

Sklerodém je také způsobený zvýšenou produkcí mucinu v kůži a v celém podkoží, jak ilustruje obr. 3.10. Sklerodémové ztuhnutí kůže a podkoží v obličejí znemožňovalo pacientovi normální příjem jídla. Sklerodém nejčastěji postihuje trup a ramena (145–148). Po léčbě, která vede k eradikaci M-Ig, zmizely i projevy sklerodému (148–152). U sklerodému i skleromyxedému je představa, že M-IgG stimuluje buňky tvořící mucin k jeho intenzivnější

Obr. 3.9 Skleromyxedémové formy u pacientky s IgG kappa mnohočetným myelomem. Z dalších závažných komplikací nutno zmínit primární plicní hypertenzi, které je s touto komplikací taktéž asociována



Obr. 3.10 Skleredém indukovaný monoklonálním imunoglobulinem, který vymizel po dosažení kompletní remise a recidivoval v době recidivy myelomu. Kůže a podkoží pacienta bylo tak tuhé, že nebylo možné vytvořit kožní řasu. Pacienti se skleredémem mají omezenou hybnost, protože jejich kůže představuje krunýř, s nímž se špatně pohybuje. Obvykle mívají také urputnou zácpu



před léčbou

2 měsíce po léčbě

tvorbě tedy, že M-Ig působí jako stimulační protilátka. Roli stimulujících protilátek známe z patofyziologie tyreopatií i jejich očních komplikací. I zde se předpokládá stimulační role odpovídající autoprotilátky (142).

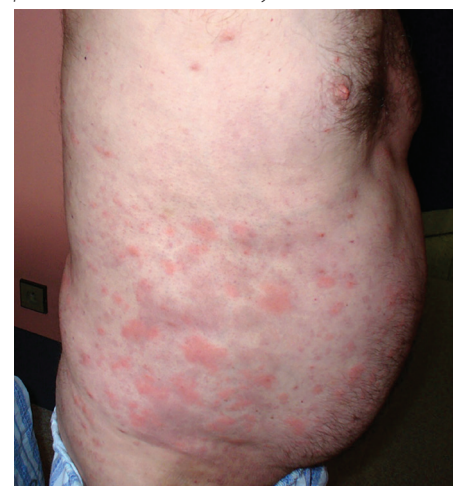
Monoklonální gamapatie taktéž provází získané onemocnění nazvané *cutis laxa* přeloženo jako *volná kůže*, které se manifestuje sníženou elasticitou kůže, ale i dalších tkání. Příčinou je narušení elastických vláken vlivem M-Ig. U některých pacientů s γ -HCDD způsobují dermální depozita monoklonálního γ

těžkého řetězce destrukci elastických vláken působením komplementu a elastáz (153, 154).

Syndrom Schnitzlerové je definován kombinací M-IgM s rekurentními výsevy kopřivkových morf s perivaskulárními neutrofilními infiltráty, ale bez depozit imunoglobulinů či komplementu. Zásadní patofyziologickou roli zde hraje zvýšená tvorba IL-1, ale není jasné, jak to souvisí s M-Ig, který obvykle bývá M-IgM a jen zcela výjimečně M-IgG (155).

Na obr 3.11 jsou kopřivkové morfy u našeho prvního pacienta se syndromem Schnitzlerové.

Obr. 3.11 Kopřivkové morfy u pacienta se syndromem Schnitzlerové. Pacienti mívají IgM monoklonální imunoglobulin, výjimečně monoklonální Ig jiného typu, trápí je subfebrilie až febrilie, bolesti kostí a kloubů, zvýšené markery zánětu a při zobrazení skeletu mívají zřetelná osteosklerotická ložiska, případně smíšená ložiska osteolyticko-osteosklerotická



3.6.3 Získaný capillary leak syndrome

Většina pacientů se získaným *systemic capillary leak syndrome* (Clarkson disease) má prokazatelný M-IgM v séru. *Capillary leak syndrome* je charakterizován epizodami zvýšené vaskulární permeability, což způsobuje závažnou hypotenzi a šok. Nedávno byla popsána i chronická forma, které se projevuje refrakterním edémem, výpotky v serózních dutinách a závažnou hypoalbuminemií. Jak u akutních intermitentních forem, tak u chronických forem byl velmi často prokázán monoklonální imunoglobulin. Ataky capillary leak syndromu se daří mírnit podáváním nitrožilních imunoglobulinů v imunomodulačních dávkách. Zatím ale není znám podrobně patofyziologický mechanismus, který vyvolává nárazové zvyšování kapilární permeability, což vede k přesunu proteinů a tekutiny do intersticia a hemokoncentraci. Červené krvinky do intersticia nepřestupují, a tak se při atace capillary leak syndromu se zvyšuje koncentrace erytrocytů a hemoglobinu (hemokontrace). Vazba získaného capillary leak syndromu na přítomnost M-Ig a dobrý léčebný účinek nitrožilních imunoglobulinů svědčí pro kauzální roli M-Ig u této velmi vzácné choroby.

Lékaři by si měli na tuto diagnózu vždy vybavit u pacientů s nejasnými edémy, zvýšeným hematokritem, hypoalbuminemií a hypotenzí, což může přejít v šok s rhabdomyolýzou (156–159). Zvýšená hodnota hematokritu mů-

že vést k mylné diagnóze polyglobulie či polycytemie, jak popsal Doubek (160). Systémový capillary leak syndrome je třeba odlišit od podobné diagnózy, kterou je získaný angioedém, u něhož sice vznikají edémy, ale nedochází k vzestupu hematokritu (161–163).

3.6.4 TEMPI syndrom

Monoklonální gamapatie, obvykle IgGkappa, je asociována s TEMPI syndromem, což je akronym pro **T**elangiektázie, **E**rytrocytózu se zvýšenou hladinou erythropoetinu, **M**onoklonální gamapatií, **P**erinefritickou kolekcí tekutiny a **I**napulmonální shunty. Jde zřejmě o velmi vzácnou komplikaci, protože v databázi PubMed jsme našli jen tři publikace o této relativně nové jednotce (164, 165). Efekt léčby bortezomibem podporuje opět příčinou roli M-Ig v patogenezi TEMPI syndromu (166).

3.6.5 Poškození svalů

Taktéž svalová vlákna mohou být ve vzácných případech poškožována M-Ig a to v rámci klinické jednotky označované jako sporadická nemalinná myopatie s pozdním začátkem (sporadic late-onset nemaline myopathy – SLONM). Asi u poloviny pacientů s touto raritní diagnózou je prokazován M-Ig. Klinicky se onemocnění projevuje subakutně se rozvíjející progredující slabostí a atrofií proximálních svalů horních a/nebo dolních končetin a axiálních svalů (typické je oslabení extenzorů šíje). Laboratorně bývá obvykle jen lehce zvýšena hladina myoglobinu a kreatinkinázy (CK) jako markerů zvýšeného svalového rozpadu. Onemocnění má typický histopatologický korelát ve svalové biopsii, jednoznačně lze morfologicky zdokumentovat, že právě M-Ig poškozuje svalová vlákna, je však poněkud obtížné. Na souvislost mezi poškozením svalových vláken a M-Ig lze usuzovat z toho, že léčba, která snížila a posléze zcela zastavila tvorbu IgM tak, že imunofixační elektroforéza již neprokázala M-Ig, vedla ke zlepšení svalové síly a k poklesu myoglobinu a kreatinkinázy – CK (167–171). U systémového onemocnění pojiva, ale i svalů můžeme stát před otázkou, zda je to primární revmatické onemocnění, u nichž jak známo, je vyšší prevalence MGUS, nebo potíže jsou způ-

sobené monoklonálním imunoglobulinem s autoprotilátkovou aktivitou (172).

3.6.6 Asociace monoklonální gamapatie s dalšími chorobami

K raritním popisům patří inzulinový autoimunitní syndrom (173) a oční depozita M-Ig vázajícího měď (174).

U osob s MGUS je občas zjištěná hyperparatyreóza (175). Je to náhodná koincidence či kauzální asociace? V roce 2002 byly zveřejněny výsledky vyšetření M-Ig u všech pacientů operovaných pro hyperparatyreózu. Monoklonální imunoglobulin byl prokázán u 10% operovaných, což bylo více než v průměrné populaci. Autoři této práce z toho usoudili na možnou asociaci (176). Novější analýzu na toto téma jsme nenašli. Stejně je v některých publikacích uváděn zvýšený výskyt karcinomu ledviny u osob s M-Ig (177, 178).

3.7 Monoklonální gamapatie laboratorního významu

Někdy může M-Ig interferovat s určitými laboratorními vyšetřeními a způsobovat falešně patologické výsledky. Vzpomeneme na falešně vyšší hodnotu amylázy, falešně vyšší hodnotu bilirubinu, nebo pseudohyperfosfatemii, s nimiž jsme se v posledních letech setkali.

3.8 Jak lze tyto případy rozpoznat a jak je léčit?

Rozpoznat tyto vzácné choroby lze jen tehdy, pokud lékař tuší, že mohou existovat. Diagnostikovat jednotku, o níž nevíme, že existuje, není možné.

U chorob, které jsou tvořeny depozity M-Ig, je vždy základem stanovení diagnózy odběr patologické tkáně, morfologické vyšetření a přesná typizace depozit.

Pokud se jedná o choroby spojené se vznikem depozit, může pomoci stanovení izotypu lehkého řetězce a podtypu IgG prokázat, že cirkulující M-Ig je stejné podtypu IgG a stejného izotypu volného lehkého řetězce, jako byl detekován v patologickém depozitu.

U chorob, které mají jiný patofyziologický mechanismus, než vznik depozit, je přesné stanovení diagnózy obtížnější.

Pokud se předpokládá imunitní proces, kterého se účastní M-Ig, používají některá zahraniční pracoviště stanovení afinity M-Ig

k potenciálním autoantigenům (179). To ale není náplní práce našich standardních nemocničních laboratoří. V některých případech pomáhá stanovení komplementu. Nízký CH50 a C4 koncentrace signalizují aktivaci klasické dráhy pomocí imunitních komplexů, což je prokazatelné u typu II kryoglobulinemie a xantomatózy anebo pomocí M-Ig agregátů, což je typické pro typ I kryoglobulinemie (2, 180). V případě γ-HCDD dochází taktéž k aktivaci komplementu klasickou cestou. Nízká koncentrace C3 je zase typická pro alternativní cestu aktivace komplementu (CAP) a může být přítomna u C3G a u trombotické mikroangiopatie asociované s M-Ig thrombotic microangiopathy associated with M-Ig (2, 179, 180).

V případech, kdy patofyziologické mechanismy nejsou známky, na souvislost se usuzuje z epidemiologických dat. V případech syndromu Schnitzlerové a skleromyxedému je asociace častá, že je obsažena i v definicích těchto jednotek.

Za průkaz souvislosti patologického procesu s monoklonální gamapatií se také považuje ústup procesu či jeho vymizení po potlačení tvorby M-Ig účinnou léčbou, jak bylo například prokázáno u nefropatie označované jako C3G, TEMPI syndromu a nemalinné myopatie (nemaline myopathy) a skleromyxedému, sklerodému a IgA pemphigu (2, 53).

Problémem jistě zůstává poškození ledvin u pacientů s M-Ig, protože všechny výše uvedené typy nefropatií se diagnostikují z renálních biopsií (181–182). A renální biopsie má svá rizika, hlavně riziko krvácení a ztráty ledviny. Na druhou stranu bez přesné morfologické diagnostiky z renální biopsie nelze tyto diagnózy stanovit.

4 Léčba monoklonální gamapatie klinického významu

Léčba může být tedy cílená na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje. Druhou možností léčby (když se nepodaří eradikovat klon, který produkuje monoklonální imunoglobulin) je opakované podávání imunoglobulinů.

4.1 Léčba nitrožilními imunoglobuliny (IVIg)

Pro léčbu těchto chorob se používá takzvaná imunomodulační dávka nitrožilních

imunoglobulinů (IVIGů). Běžná substituční dávka, kterou podáváme pacientům s mnohočetným myelomem či s Waldenströmovou makroglobulinémií (10–20 g v infuzi 1× měsíčně), nestačí. Je nutno použít takzvanou imunomodulační dávku IVIGů, která je podstatně vyšší (2 g/kg) a tuto dávku podávat v měsíčních intervalech. Léčba IVIGy je však léčbou udržovací a je nutno ji aplikovat dlouhodobě do doby, než se objeví jiný účinný lék, který pomůže eradikovat monoklonální imunoglobulin. Efekt léčby imunomodulačními dávkami imunoglobulinů (2 g/kg v 28denních intervalech) se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity M-Ig, alterací komplementu a buněčné odpovědi (2, 183, 184).

Tuto léčbu podáváme pacientům se sklerodémem při MGUS, u něhož se dostupnými metodami (daratumumab jsme pro něj nezískali) nepodařilo eradikovat M-Ig.

Podrobnější informace o léčbě jsou obsaženy v jednotlivých citovaných publikacích.

4.2 Léčba s cílem odstranit plazmocelulární klon produkující toxický monoklonální imunoglobulin

4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu IgM

Léčba může být tedy cílená na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje.

A zde je třeba rozlišit gamapatie tvořící monoklonální IgM, tedy lymfoplazmocytární typ MGUS. Pokud u tohoto typu chceme eradikovat klon, používá se jako základ léčby rituximab, jak popisují autoři z Mayo Clinic. U pacientů s IgM monoklonální gamapatií, kteří nesplňují diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie používají monoterapii rituximabem, případně kombinaci rituximabu s glukokortikoidy. Pokud již pacienti naplní diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie, používají se klasické trojkombinace: rituximab, dexametazon a alkylační cytostatikum.

Přidání další léku k rituximabu v této indikaci u pacientů s MGUS typu IgM a neuropatií, bez průkazu lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně, musí zvážit každý ošetřující lékař, aby profit z léčby vždy převážil nežádoucí účinky.

Tabulka 3.6 Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon (187)

Léčebné schéma studie ANDROMEDA	Počet léčebných odpovědí (ORR)	Léčebné odpovědi typu VGPR/CR	Kardiální léčebná odpověď	Renální léčebná odpověď
Daratumumab + cyklofosfamid bortezomib a dexametazon	92 %	79 %	42 %	54 %
Cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon	77 %	49 %	22 %	27 %

Tabulka 3.7 Retrospektivní studie hodnotící daratumumab u pacientů s AL-amyloidózou. Ve všech citovaných pracích byl dosažen vysoký počet léčebných odpovědí typu CR nebo VGPR, a proto jsou i vysoké počty orgánových léčebných odpovědí

Reference	Počet předchozích linií léčby	Orgánová léčebná odpověď
Khoury et al. (188)	3 (1–10)	NA
Abeykoon et al. (189)	3 (1–8)	Kardiální 44 % Renální 27 %
Schwotzer et al. (190)	3 (1–5)	Kardiální 50 %
Godara et al. (191)	1 (1–5)	Kardiální 78 % Renální 66 %
Chung et al. (192)	2 (1–3)	Kardiální 55 % Renální 52 %
Lecumberri et al. (193)	2 (1–8)	Kardiální 37 % Renální 59 %
Kimmich et al. (194)	2 (1–7)	Kardiální 28 % Renální 27 %
Milani et al. (195)	2 (1–9)	Kardiální 29 % Renální 60 %
Cohen et al. (196)	3 (1–4)	Kardiální 74 % Renální 73 %
Shragai et al. (197)	1 (1–6)	Kardiální 74 % Renální 73 %

V případech nemoci chladových aglutininů podáváme rituximab s bendamustinem a dexametazonem stejně jako u Waldenströmovy makroglobulinémie.

4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu non-IgM

Pokud si klademe otázku, jaká léčba má v roce 2022 nejvyšší potenciál zničit plazmocelulární klon, který produkuje toxické klonální lehké řetězce anebo kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), které jsou zodpovědné za projevy monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS), odpověď můžeme odvodit ze studií s léčbou primární AL-amyloidózy.

Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob patřících do skupiny monoclonal gammopathy of clinical significance, chorob, u nichž v kostní dřeni není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočetný klon plazmocytů, který v případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu.

A právě zde má daratumumab excelentní výsledky (185, 186). Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA (187), v níž bylo celkem 388 pacientů randomizováno do skupiny léčené kombinací daratumumabu, cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu (195 pacientů), anebo pouze kombinací cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu (193 pacientů). Pacienti dostávali cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon po šest cyklů. Skupina, která dostávala navíc daratumumab, v něm pokračovala celkem dva roky. Léčba druhé linie byla podána u 42 % pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10 % pacientů ve skupině, které měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 3.6. Skupina, které dostávala ke standardní léčbě navíc daratumumab, dosahovala léčebné odpovědi rychleji a léčebné odpovědi byly hlubší, podstatně častěji splňovaly kritéria kompletní remise či velmi dobré parciální remise, které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď, která je zde cílem.

Daratumumab tím, že navodil u velkého procenta pacientů hematologickou odpověď typu CR/VGPR, přispěl k podstatně vyššímu procentu orgánových léčebných odpovědí, jak ilustruje tabulka 3.6 a obrázek 3.12. Podstatné zlepšení výsledků léčby AL-amyloidózy léčebnými kombinacemi, obsahujícími daratumumab, potvrzují observační studie, které sumarizuje další tabulka 3.7 (188–198).

Klinické studie sice byly prováděny dominantně u AL-amyloidózy, ale zkušenosti získané u AL-amyloidózy platí jistě pro celou skupinu patologických stavů řazených do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu typu IgG, IgA a volných lehkých řetězců neboli non-IgM typu.

Daratumumab se osvědčil u dalších chorob ze skupiny MGCS. Několik publikací popisuje jeho efekt u light chain deposition disease (199, 200), ale i u proliferativní glomerulonefritidy s depozity monoklonálního imunoglobulinu (Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits) (201). A z těchto dat odvozujeme, že léčba daratumumabem bude přínosem pro celou skupinu non-IgM monoklonálních gamapatií klinického významu, tedy chorob, u nichž relativně nevelká populace klonálních plazmocytů, početně nenaplnující kritéria MM, produkuje pro organismus toxickou kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu typu IgG či IgA nebo jen volné lehké řetězce.

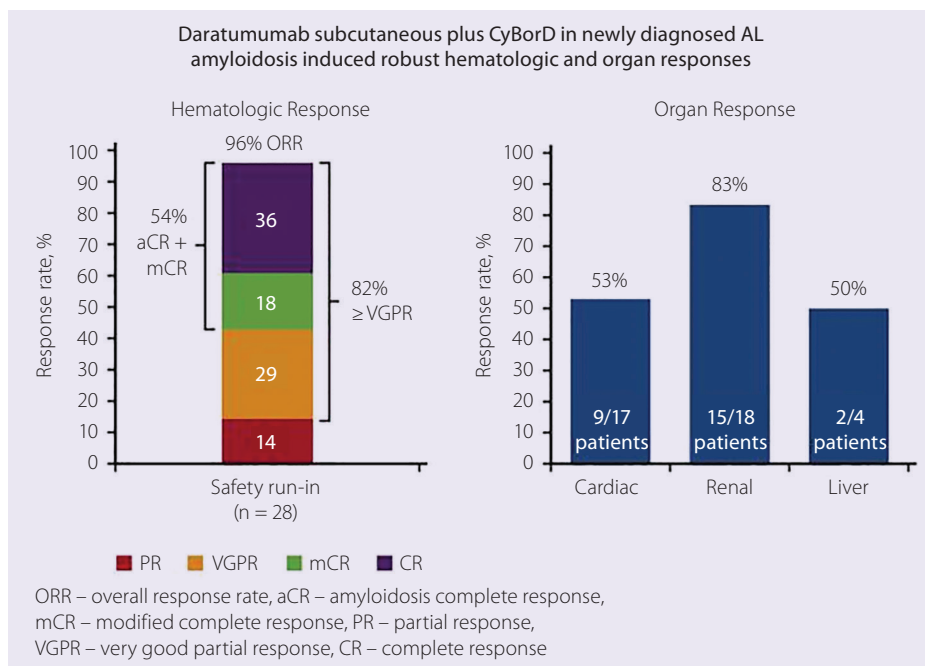
Podrobnou analýzu publikací na téma MGCS a daratumumab uvedeme v textu věnovaném daratumumabu.

4 Závěr

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu byl navržen v roce 1978, kdy byl akceptován mezinárodní hematologickou komunitou a je obsažen i v mezinárodní klasifikaci krevních nemocí (MKN-10) pod kódem C472.

Termín monoklonální gamapatie klinického významu byl navržen o 40 let později v roce 2018, a protože je považován za důležitý, byla mu věnována v roce 2020 samo-

Obr. 3.12 Vysoký počet léčebných odpovědí typu CT + VGPR při léčbě AL-amyloidózy kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu. Dosažení VGPR a hlubší odpovědi je důležité, protože jedině v případě dosažení alespoň VGPR dochází k orgánovým léčebným odpovědím neboli ke zlepšení funkcí amyloidem poškozených orgánů (Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460)



statná kapitola v edukační knize, vydávané u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH) (202).

Cílem našeho textu je upozornit na tuto novou jednotku, která zatím nemá přidělen kód v 10 verzi Mezinárodní klasifikací nemocí, takže kódovat tyto jednotky a tedy je i evidovat a vykazovat na pojišťovnu bude problém. Uvedením přehledu všech nemocí, které jsou v současnosti řazeny do skupiny MGCV, chceme přispět k lepší diagnostice a tedy i léčbě těchto vzácných chorob. Cílem tohoto textu je, aby lékař, když se setká s případem, podobným některému z výše uvedených klinických jednotek, na tuto možnost pomyslel. Poté stačí si dohledat informace v citované literatuře a nakonec stanovit diagnózu.

Pokud bychom měli z uvedeného textu vyvodit jedno obecné doporučení pro praxi, mohlo by znít: „U pacienta, jehož příznaky nejsou jednoduše vysvětlitelné a zdůvodnitelné, proveďte vyšetření přítomnosti mono-

klonálního imunoglobulinu, polyklonálních imunoglobulinů a volných lehkých řetězců. Pokud výsledky těchto vyšetření jsou patologické, tak lze hledat souvislost v odborné literatuře a v databázi PubMed zadáním anglického termínu pro patologické nálezy a hesla *monoclonal gammopathy*. Například do vyhledávače PubMed napsat: Pemphigus and monoclonal gammopathy a objeví se vám články s tímto tématem a je možné, že v nich naleznete problém vašeho pacienta, a podaří se vám pojmenovat onemocnění a vybrat vhodnou léčbu.

Alternativa je poslat pacienta za hematologem, o němž víte, že hledání těchto souvislostí a diagnóz je pro něj zábavnější a přitažlivější než čtení detektivky.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Doporučení České myelomové skupiny. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): doporučení pro sledování a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24(Suppl. 1 Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):151-155.

2. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.

3. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol*

Venerol. 2017;31(1):45-52. doi: 10.1111/jdv.13847.

4. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243-254.

5. Visentin A, Pravato S, Castellani F, et al. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
6. Sandecká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin onkol*. 2018;31(4):270-276.
7. Sandecká V, Hájek R, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu s nízkým a vysokým stupněm rizika: výstupy z analýz RMG registru České myelomové skupiny pro praxi. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2015;23(2):53-59.
8. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Amer J Med*. 1978;64:814-826.
9. Kyle RA, Larson DE, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-249.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer R, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
11. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113:5418-5422.
12. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population. *Acta Medica Scandinavica*. 1966;179:235-247.
13. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, et al. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol*. 1982;35:63-68.
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-569.
16. Dispenzieri A, Katzman JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-1728.
17. Girard LP, Soekkojo CY, Ooi M, et al. Immunoglobulin M Paraproteinaemias. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1688. doi: 10.3390/cancers12061688.
18. Mian M, Franz I, Wasle I, et al. „Idiopathic Bence-Jones proteinuria”: a new characterization of an old entity. *Ann Hematol*. 2013;92(9):1263-1270.
19. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114:785-790.
20. Langren P, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Brit J Haematol*. 2009;114(4):791-795.
21. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Larson DR, et al. Increased prevalence of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance in first degree relatives of individuals with multiple myeloma. *Brit J Haematol*. 2012;157(4):472-475.
22. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy on undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood*. 2009;113:6386-6391.
23. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(2):332-342.
24. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-1127.
25. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):184-186.
26. Ludwig H, Boccardo M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35(1):31-44. doi: 10.1038/s41375-020-01016-0.
27. Lin P, Hao S, Handy BC, et al. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Amer J Clin Pathol*. 2005;123:200-205.
28. Adam Z, Štěpánková S, Sirotková A, et al. Selhání ledvin u pacientky s chronickou B-lymfocytární leukémií (B-C-LL) vzniklé na podkladě tvorby odlišných válců v tubulech ledvin z monoklonálních lehkých řetězců (casth nephropathy). Přínos stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů pro časnou diagnostiku této komplikace. *Vnitř. Lék*. 2011;57(2):214-221.
29. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol*. 2006;134:573-589.
30. Raposo A, Peixoto D, Bogas M. Monoclonal gammopathy and rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(1):12-18.
31. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106:812-817.
32. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long term follow up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:859-866.
33. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:1625-1634.
34. Gregersen H, Mellemkjær L, Ibsen JS, et al. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2001;86:1172-1179.
35. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol*. 2005;23:5668-5674.
36. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe. II. Monoklonální gamapatie nejistého významu a ostatní monoklonální gamapatie nezhoubného původu. *Interní med*. 2018;20(1):44-48.
37. Rosinol L, Cibera MG, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:428-434.
38. Dizdar O, Erman M, Cankurtaran M, et al. Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol*. 2008;87:57-60.
39. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of uncertain significance. *Brit J Haematol*. 2006;134:485-490.
40. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res*. 2004;19:25-30.
41. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116(15):2651-2655.
42. Gregersen H, Norgaard M, Severinsen MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *Eur J Haematol*. 2011;86(2):129-134.
43. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections. A population based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854-858.
44. Aslam N, Trautman CL, Sher T. Kidney Transplantation and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Transplant Direct*. 2021;7(8):e723. doi: 10.1097/TXD.0000000000001176.
45. Adam Z, Bolcak K, Stanicek J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma, solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Neoplasma*. 2007;54(6):536-640.
46. Sandecká V, Adam Z, Krejčí M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience et al. *Neoplasma*. 2020;67(4):939-945.
47. Spáčilová J, Šolcová L, Tichý M. Transientní monoklonální gamapatie – kazuistika. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012;20(2):88-90.
48. Sandecká V, Hájek R, Pour L, et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European journal of haematology*. 2017;99(1):80-90.
49. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-996. doi: 10.3324/haematol.2013.100552.
50. Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):662-672. doi: 10.1182/hematology.2021000303.
51. Schoot TS, van Apeldoorn M, Sinnige HAM, et al. Monoclonal gammopathy. with significance: case series and literature review. *Neth J Med*. 2020;78(4):191-195.
52. Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-2530.
53. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
54. Adam Z. Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část první. *Vnitř. Lék*. 1993;39(8):817-827.
55. Adam Z. Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část druhá. *Vnitř. Lék*. 1993;39(10):1013-1021.
56. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(2):4292-4295.
57. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698-711.
58. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;(2017):1-12.
59. Flodrová P, Pika T, Flodr P. AL amyloidóza v obrazech. *Transfúze a hematologie dnes*. 2014;20(3):76-80.
60. Pika T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL-amyloidózy. Doporučení České myelomové skupiny. *Transfúze 2022*;28(Supplementum 1):5-40.
61. Vignon N, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia*. 2017;31(1):123-129.
62. Horáčková M, Kamínková J, Poláčková M, et al. Méně obvyklá příčina chronické tubulointersticiální nefritidy komplikované získaným Fanconiho syndromem. *Vnitř. Lék*. 1989;35(2):179-183.
63. Kanagal-Shamanna, Xu-Monette ZY, Miranda RN, et al. Crystal-storing histiocytosis: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology*. 2016;68(4):482-491.
64. Wiese-Hansen H, Leh F, Lodvrig Hemsing A, et al. Immu-

noglobulin-Storing Histiocytosis: A Case Based Systemic Review. *J Clin Med*. 2021;10(9):1834. doi: 10.3390/jcm10091834.

65. Riefolo M, Malvi D, Bertuzzi C, et al. Intrahepatocellular crystal storing mimicking a clinical liver disease during monoclonal gammopathy: report of a case and review of the literature. *Ultrastruct Pathol*. 2020;44(1):153-157. doi: 10.1080/01913123.2020.1725697.

66. Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic keratopathy: the expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1748-1756.

67. Skalická P, Dudařová L, Palos M, et al. Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(7):e987-e992.

68. Palos M. Krystalinová keratopatie u mnohočetného myelomu. *Lékařské listy*. 2005;(5):14-16.

69. Ščudla V, Tichý T, Minařík J, et al. Onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012;20(2):52-58.

70. Harel S, Mohr M, Jahn I, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168(5):671-678.

71. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4137-4146.

72. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, et al. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol*. 2021;96(7):846-853. doi: 10.1002/ajh.26155.

73. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):231-239.

74. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitřní lék*. 2012;58(1):38-43.

75. Adam Z, Nedbálková M, Krejčí M, et al. Více než 10 let trvající kompletní remise monoklonální gamapatie nejistého významu a vymizení nefrotického syndromu vzniklého na podkladě light chain deposition disease po léčbě vinkristinem, adriamycinem a vysokými dávkami dexametazonu (VAD). *Vnitřní lék*. 2010;56(3):240-246.

76. Adam Z, Krejčí J, Pour L, et al. Vymizení nefrotického syndromu a zlepšení funkce ledvin u nemocné s light chain deposition disease po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk. *Popis případu a přehled literatury*. *Vnitřní lék*. 2009;55(11):1089-1096.

77. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.

78. Camp BJ, Magro CM. Cutaneous macroglobulinosis: a case series. *J Cutan Pathol*. 2012;39(10):962-970.

79. Chauvet S, Bridoux F, Ecotière L, et al. Kidney diseases associated with monoclonal immunoglobulin M-secreting B-cell lymphoproliferative disorders: a case series of 35 patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):756-767.

80. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43-51.

81. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní lék*. 2008;54(9):847-861.

82. Ryšavá R. Postižení ledvin u mnohočetného myelomu a novinky v léčbě. *Postgraduální medicína*. 2015;17(5):489-498.

83. Borza DB, Chedid MF, Colon S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):397-406.

84. Debiec H, Martin L, Jouanneau C, et al. Autoantibodies

specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and de novo membranous nephropathy. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2144-2152.

85. Young PA, Bae GH, Konia TH. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Dermatol Online J*. 2021;27(4):13030/qt71k801d3.

86. Adam Z, Feit J, Krejčí M, et al. IgA pemfigus provázející mnohočetný myelom vymizel při léčbě bortezomibem (Velcade), cyklofosfamidem a dexametazonem. *Popis případu a přehled literatury*. *Vnitřní lék*. 2009;55(10):981-990.

87. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J*. 2022;11(2):4):58. doi:10.1038/s41408-022-00661-1.

88. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the treatment of paraproteinemic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(12):43-57.

89. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124(10):1968-1977.

90. Bardel B, Molinier-Frenkel V, Le Bras F, et al. Revisiting the spectrum of IgM-related neuropathies in a large cohort of IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol*. 2022 May; 3. doi: 10.1007/s00415-022-11139-2. Epub ahead of print.

91. Beecher G, Shelly S, Dyck PJB, et al. Pure Motor Onset and IgM-Gammopathy Occurrence in Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy. *Neurology*. 2021 Aug 10;10.1212/WNL.0000000000012618. doi: 10.1212/WNL.0000000000012618.

92. Girard LP, Soekkojo CY, Ooi M, et al. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance. *Front Oncol*. 2022 Jun 9;12:905484. doi: 10.3389/fonc.2022.905484.

93. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci*. 2021;42(11):4489-4501. doi: 10.1007/s10072-021-05583-7.

94. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020;136(21):2428-2436. doi: 10.1182/blood.202007092.

95. Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2015;51(1):1-13. doi: 10.1002/mus.24471.

96. Scarpato S, Galassi G, Monti G, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical assessment and therapeutic approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1231-1237.

97. Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol*. 2021;361:577725. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577725.

98. Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology*. 2021;96(5):214-225. doi: 10.1212/WNL.0000000000011324.

99. Leavell Y, Shin SC. Paraproteinemias and Peripheral Nerve Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):301-312. doi: 10.1016/j.cger.2021.01.004.

100. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, et al. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. *J Neurol*. 2015;262(3):666-673.

101. Turčanová Koprušáková M, Kurča E. Paraproteinemické neuropatie. *Neurolog praxi*. 2016;17(1):28-33.

102. Rosenbaum E, Marks D, Raza S. Diagnosis and management of neuropathies associated with plasma cell dyscrasias. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):3-14. doi: 10.1002/hon.2417.

103. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, et al. Treatment for IgG and IgA paraproteinemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005376. doi: 10.1002/14651858.CD005376.pub3.

104. Pika T, Folprechtová P, Roubalová L, et al. Úspěšná léčba antiMAG neuropatie asociované s monoklonální gamapatií nejistého významu kombinací rituximabu s dexametazonem – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015;78(4):474-476.

105. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide stu-

dy of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*. 2016;95(33):e4363.

106. Shi Y, Wang C. Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. *Clin Immunol*. 2021;230:108819. doi: 10.1016/j.clim.2021.108819.

107. Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):323-332. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.02.004.

108. Wu MA, Castelli R. The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):207-214. doi: 10.1515/cclm-2015-0195.

109. Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K, et al. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol*. 2016;95(6):945-957.

110. Swiecki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114-1121.

111. Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G. Nemoc chladových aglutininů neregující na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký postup zvolit pro III. linii léčby? *Popis případu a přehled literatury*. *Vnitřní lék*. 2013;59(9):828-840.

112. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited. A multinational observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136(4):480-488.

113. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P, et al. Monoklonální kryoglobulin. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2004;12(3):84-87.

114. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289-298.

115. Minařík J, Pika T, Bačovská J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. *Interní med*. 2012;14(12):478-480.

116. Kojanová M, Lacina L, Baumeltová I. Klinický případ: Recidivující ulcerace bérů. *Československá dermatologie*. 2008;83(5):265-267.

117. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011;118(14):3777-3784.

118. Adam Z, Szeligová L, Krejčí M, et al. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosť s léčbou. *Popis dvou případů a přehled literatury*. *Vnitřní lék*. 2010;56(11):1158-1159.

119. Adam Z, Veselý K, Motýčková I, et al. Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dopřechých spojený s astmatem. *Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie*. *Vnitřní lék*. 2012;58(5):365-377.

120. Adam Z, Pour L, Řehák Z, et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem. *Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu*. *Vnitřní lék*. 2021;67(6):352-356. doi: 10.36290/vnl.2021.092.

121. Higgins LS, Go RS, Dingli D, et al. Clinical features and treatment outcomes of patients with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(8):447-452.

122. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):977-982.

123. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129(11):1437-1447.

124. Gomes-Alves I, Castro-Ferreira I. C3 Glomerulonephritis Associated with Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Acta Med Port*. 2021;34(5):372-377. doi: 10.20344/amp.13823.

125. Sládková E, Pivovarcíková K, Sýkora J, et al. C3 glomerulopatie – nově definovaná klinická jednotka. *Československá*

- pediatrics. 2018;73(3):139-145.
126. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, et al. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017;91(3):691-698.
 127. Rigother C, Delmas Y, Roumenina LT, et al. Distal angiopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: clinical and functional properties of an anti-factor H IgA antibody. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):331-336.
 128. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, et al. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83(6):363-369.
 129. Ciochini M, Musso CG. Which should be the correct treatment for monoclonal gammopathy of renal significance with complement alternative pathway dysregulation (C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome): clone-directed or anticomplement therapy? *Int Urol Nephrol.* 2018;50(7):1365-1366.
 130. Filippone EJ, Newman ED, Li L, Gulati R, Farber JL. Thrombotic Microangiopathy, an Unusual Form of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Report of 3 Cases and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:780107. doi: 10.3389/fimmu.2021.780107.
 131. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(8):814-829.
 132. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. POEMS syndrom – vzácné onemocnění asociované s monoklonální gamapatií a polyneuropatií: diagnostika a terapie. *Transfúze a hematologie dnes.* 2021;27(3):226-231.
 133. Li J, Huang Z, Duan MH, et al. Characterization of immunoglobulin A light chain variable region (IGLV) gene and its relationship with clinical features in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2012;91(8):1251-1255.
 134. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemisphere.* 2021;5(6):e586. doi: 10.1097/HS9.0000000000000586.
 135. Dulíček P, Maisnar V. Možné klinické projevy přítomnosti M-Ig. Změny hemostázy vlivem přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. *Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu.* Praha: Nucleus HK; 2012. p. 90-92.
 136. Špička I, Cieslar P, Hrkál Z, et al. Vliv paraproteinu na antitrombotické mechanismy - další typ interference paraproteinu s hemostázou: Časopis lékařů českých. 1996;135(4):126.
 137. Strobhach SROV. Expression of Gplb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 1993;84(3):471-475.
 138. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol.* 2000;110(2):454-460.
 139. Santoro M, Romano A, Mancuso S, et al. Prevention of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated with second-generation novel agents. *Panminerva Med.* 2021;63(1):1-6. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04133-6.
 140. Swan D, Rocci A, Bradbury C, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol.* 2018;183(4):538-556. doi: 10.1111/bjh.15684.
 141. Szalat R, Monsel G, Le W, et al. The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):809-820.
 142. Filosa A, Filosa G. Neutrophilic dermatoses: a broad spectrum of disease. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):265-272. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05841.
 143. Young PA, Bae GH, Konia TH. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Dermatol Online J.* 2021;27(4):13030/qt71k801d3.
 144. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):66-72.
 145. Wigley F, Nazarian RM. Case 8-2015: a man with multiple myeloma, skin tightness, arthralgias, and edema. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1056-1067.
 146. Urbanček S. Skleredém a skleromyxedém. *Česká dermatovenerologie.* 2018;8(2):87-88.
 147. Štítná M, Rasochová E. Klinický případ: Diseminované voskové papulky a facies leontina. *Československá dermatologie.* 2012;87(2):57-59.
 148. Adam Z, Szturcz P, Krejčí M, et al. Monoklonální imunoglobulin a kožní nemoci ze skupiny mucinóz – sclerodema adultorum Buschke a scleromyxedema: popis 4 případů a přehled léčebných možností. *Vnitř. lék.* 2015;61(12):1072-1087.
 149. Adam Z, Szturcz P, Pour L, et al. Kožní projevy monoklonálních gamapatií – zkušenosti jednoho pracoviště. *Česká dermatovenerologie.* 2011;1(2):30-37.
 150. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Vzácné kožní změny asociované s monoklonální gamapatií: skleredém, skleromyxedém a IgA pemfigus – popis pěti případů a přehled léčebných možností. *Transfúze a hematologie dnes.* 2020;26(3):226-235.
 151. Szturcz P, Adam Z, Vašků V, et al. Complete remission of multiple myeloma associated sclerodema after bortezomib-based treatment. *Leukemia & lymphoma.* 2013;54(6):1324-1326.
 152. Keragala BSDP, Herath HMMTB, Janapriya GHDC, et al. Sclerodema associated with immunoglobulin A-k smoldering myeloma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):145. doi: 10.1186/s13256-019-2072-1.
 153. O'Malley JT, D'Agati VD, Sherman WH, et al. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease involving dermal elastic fibers. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1192-1196.
 154. Jachiet M, Harel S, Saussine A, et al. Étude des Maladies Systémiques en Dermatologie; Groupe d'Étude des Dermatoses Associées à une Immunoglobuline Monoclonale. *Cutis laxa associated with monoclonal gammopathy: 14 new cases and review of the literature.* *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):945-947. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.039.
 155. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui I, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood.* 2018;131(9):974-981.
 156. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):663-670.
 157. Ounci-Essad, Bouchlarhem A, Lamzouri O, et al. Consider systemic capillary leak syndrome in monoclonal gammopathy with shock. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103013. doi: 10.1016/j.jamsu.2021.103013.
 158. Shin JI, Lee JS. Beneficial effect of intravenous immunoglobulins on systemic capillary leak syndrome in patients with monoclonal gammopathy. *Crit Care Med.* 2009;37(2):795-798. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181959c3d.
 159. Mullane R, Langewisch E, Florescu M, et al. Chronic systemic capillary leak syndrome treatment with intravenous immune globulin: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2019;91(1):59-63. doi: 10.5414/CN109467.
 160. Doubek M, Brychtová Y, Tomiška M, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta haematologica.* 2005;113(2):150-151.
 161. Sobotková M, Segethová J. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru u pacientky s B-lymfomem nízké malignity a efekt léčby základního onemocnění na projevy angioedému. *Transfúze a hematologie dnes.* 2017;23(3):145-150.
 162. Šedivá D, Stříž I. Získaný angioedém v důsledku deficitu C1-inhibitoru. 2000;2(4):272-275.
 163. Sobotková M, Zachová R, Hák P, et al. Acquired Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: Occurrence, Clinical Features, and Management: A Nationwide Retrospective Study in the Czech Republic Patients. *International archives of allergy and immunology.* 2021;182(7):642-649.
 164. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome: a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365(5):475-477.
 165. Zhang X, Fang M. TEMPI syndrome: Erythrocytosis in plasma cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:724-730.
 166. Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1843-1845.
 167. Adam Z, Kisořová J, Pour L, et al. Myopatie při Waldenströmově makroglobulinemii. Popis případů a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů typu IgM. *Vnitř. lék.* 2015;61(9):821-828.
 168. Uruha A, Benveniste O. Sporadic late-onset nemaline myopathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):457-463.
 169. Schnitzler LJ, Schreckenbach T, Nadaj-Pakleza A, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinico-pathological characteristics and review of 76 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):86-87. doi: 10.1186/s13023-017-0640-2. PMID: 28490364.
 170. Forgáč M, Uher T, Zámečník J. Nemaligní Myopatie asociovaná s monoklonální gamapatií – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2014;77(2):247-250.
 171. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Bolesti svalů jako vzácný autoimunitní projev při monoklonální IgM gamapatií – popis případů a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů. *Transfúze a hematologie dnes.* 2021;27(1):57-61.
 172. Musilová L, Kryšťuková O. Monoklonální gamapatie u systémových onemocnění pojiva. *Rheumatologia.* 2002;16(1):31-36.
 173. Lichtman MA, Balderman SR. Unusual manifestations of essential monoclonal gammopathy: II. Simulation of the insulin autoimmune syndrome. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(3):e0027.
 174. Shah S, Espana EM, Margo CE. Ocular manifestations of monoclonal copper-binding immunoglobulin. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(1):115-123.
 175. Hradská K, Jelínek T, Ďuraš J, et al. Osteolytic bone lesions, hypercalcemia and paraprotein, but not a myeloma. Case report and review of literature. *Transfúze a hematologie dnes.* 2020;26(9):90-95.
 176. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):464-467.
 177. Syler LB, Gooden C, Riddle N. Plasma Cell Myeloma Within a Renal Cell Carcinoma, an Intimate Histologic Relationship: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2021;13(1):e12898.
 178. Xu G, Yang M, Huang J, Jin J. Coexistence of multiple myeloma and clear cell renal cell carcinoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7627-7630.
 179. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int.* 2017;91(2):423-434.
 180. Atzori L, Ferrel C, Rongioletti F. New insights on scleromyxedema. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(2):118-126. doi: 10.1177/2397198318824929.
 181. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
 182. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409-2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914. PMID: 31409583.
 183. de Chambrun P, Gousseff M, Mauhin W, et al. EurEClark Study Group. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome. *Am J Med.* 2017;130(10):1219.e19-1219.e27.
 184. Moreno DF, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Treatment of Patients with Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5131. doi: 10.3390/cancers13205131. PMID: 34680279.

185. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460. PMID: 32244252; PMCID: PMC7332897.
186. Palladini G, Milani P, Malavasi F, et al. Daratumumab in the Treatment of Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Cells*. 2021;10(3):545. doi: 10.3390/cells10030545. PMID: 33806310; PMCID: PMC7998921.
187. Kastritis E, Palladini G, Minnema M, et al. Subcutaneous Daratumumab + cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CYBORD) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Primary Results from the Phase 3 ANDROMEDA Study. EHA Meeting 2020, 13 June 2020. [accessed on 4 March 2021]. Available online: <https://ehaweb.org/meetings/>.
188. Khouri J, Kin A, Thapa B, et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2019;185:342-344. doi: 10.1111/bjh.15455.
189. Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia*. 2019;33:531-536. doi: 10.1038/s41375-018-0262-2.
190. Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden. *Hematol. Oncol.* 2019;37:595-600. doi: 10.1002/hon.2677.
191. Godara A, Siddiqui NS, Lee LX, et al. Dual Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Systemic AL Amyloidosis and Cardiac Involvement. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:184-189. doi: 10.1016/j.clml.2019.10.019.
192. Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood Adv.* 2020;4:458-466. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000776.
193. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: A multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid.* 2020;27:163-167. doi: 10.1080/13506129.2020.1730791.
194. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: Prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood*. 2020;135:1517-1530. doi: 10.1182/blood.2019003633.
195. Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am. J. Hematol.* 2020;95:900-905. doi: 10.1002/ajh.25828.
196. Cohen OC, Brodermann MH, Blakeney U, et al. Rapid response to single agent daratumumab is associated with improved progression-free survival in relapsed/refractory AL amyloidosis. *Amyloid.* 2020;27:200-205. doi: 10.1080/13506129.2020.1765768.
197. Roccatello D, Fenoglio R, Naretto C, et al. Daratumumab Monotherapy in Severe Patients with AL Amyloidosis and Biopsy-Proven Renal Involvement: A Real Life Experience. *J. Clin. Med.* 2020;9:3232. doi: 10.3390/jcm9103232.
198. Shragai T, Gatt M, Lavie N, et al. Daratumumab for relapsed AL amyloidosis. When cumulative real-world data precedes clinical trials: A multisite study and systematic literature review. *Eur. J. Haematol.* 2020. doi: 10.1111/ejh.13535.
199. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv.* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
200. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.* 2021;28(4):259-266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.
201. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1163-1173. doi:10.1681/ASN.2020101541.
202. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):380-?. doi: 10.1182/hematology.2020000122.

Nekrobiotický xantogranulom a monoklonální gamapatie

MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Nekrobiotický xantogranulom je progresivní a destruktivní onemocnění spojené s paraproteinemií, multiorgánovým postižením a zvýšeným rizikem výskytu lymfoproliferativních malignit, jako je mnohočetný myelom, chronická lymfocytární leukemie, Hodgkinův a non-Hodgkinův lymfom. Tato práce popisuje komplikovaný případ pacientky s diagnózou mnohočetný myelom a nekrobiotickým xantogranulomem, u které závažné zdravotní komplikace nebyly typické pro diagnózu mnohočetný myelom. Důkladný diagnostický algoritmus a spolupráce odborníků z více oborů nás přivedly ke konečné diagnóze. Součástí práce je i popis léčby kombinovaným léčebným režimem daratumumab-lenalidomid-dexametason v kombinaci s intravenózní aplikací imunoglobulinů.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, nekrobiotický xantogranulom, monoklonální protein, monoklonální gamapatie.

Necrobiotic xanthogranuloma and monoclonal gammopathy

Necrobiotic xanthogranuloma is a progressive and destructive disease associated with paraproteinemia, multiple organ involvement, and an increased risk of developing lymphoproliferative malignancy, such as multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, or Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. The present article describes a complicated case of a female patient diagnosed with multiple myeloma and necrobiotic xanthogranuloma whose serious health complications were not typical for the diagnosis of multiple myeloma. A thorough diagnostic algorithm and multidisciplinary cooperation of various experts led to the definitive diagnosis. The article also includes a description of the treatment strategy using combination therapy of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone with intravenous administration of immunoglobulins.

Key words: multiple myeloma, necrobiotic xanthogranuloma, monoclonal protein, monoclonal gammopathy.

Úvod

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je nejčastěji se vyskytující typ monoklonálních gamapatií (MG). Diagnóza MGUS je definována přítomností monoklonálního proteinu (M-proteinu), který je možné zjistit v séru/v moči pacienta, nebo přítomností patologického poměru volných lehkých řetězců (FLC) v séru, přičemž nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL-amyloidózy (AL) nebo jiného lymfoproliferativního onemocnění (1, 2, 3). Každému MM předchází vývojové stadium MGUS (4). Nekrobiotický xantogranulom je vzácné chronické kožní destruktivní granulomatózní onemocnění, jehož výskyt je spojován se současnou přítomností monoklonální gamapatie. Výskyt léze může být spojen se subjektivními symptomy jako pálení, pocit napětí či bo-

lest. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění není známa optimální léčba (5).

Nekrobiotický xantogranulom byl zařazen do skupiny chorob, kterým na Mayo Clinic v roce 2018 dali zastřešující pojmenování *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance*. Této skupině chorob byla věnována samostatná kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti vydané u příležitosti sjezdu této společnosti v roce 2020 (6, 7, 8).

Lze tedy očekávat, že název této skupiny se dočká přijetí evropskými, tedy i českými a slovenskými hematology. Zatím se však tento termín neobjevil v publikacích European Myeloma Network a ani v doporučeních České myelomové skupiny.

Nekrobiotický xantogranulom je v této publikaci uváděn jako jedna z jednotek spadajících do této skupiny chorob. Zda s monoklonální gamapatií etiologicky souvisí i další

odchytky pozorované u této pacientky přesně nevíme, ale je velmi pravděpodobné, že spolu nějak souvisí.

Nekrobiotický xantogranulom (NXG) je vzácné chronické granulomatózní onemocnění poprvé popsané Kossardem a Winkelmanem v roce 1980 (9, 10). Důležitým spojením NXG je, že většina pacientů má nebo bude diagnostikována se základní paraproteinemií, zejména monoklonální gamapatií lehkého řetězce IgG kappa, která může progredovat v mnohočetný myelom (11). Mezi další laboratorní nálezy asociované s NXG patří leukopenie a kryoglobulinemie (11, 12, 13). Patogeneze NXG a jeho souvislost s paraproteinemií nebyla dosud objasněna.

Bylo potvrzeno, že NXG ovlivňuje širokou škálu orgánů, včetně tkání srdce, plic, sleziny, ledvin a obličejového nervu (14, 15, 16). Léčba monoklonální gamapatie alkylačními činidly nemusí nutně ovlivnit aktivitu kožního one-

mocnění a naopak. V souvislosti s NXG byly nalezeny především jednotlivé kazuistiky a retrospektivní studie. Formou popisů případů jsou dokumentovány výsledky terapie: topické a systémové kortikosteroidy, thalidomid, vysokodávkovaný intravenózní imunoglobulin (IVIG), chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon alfa, kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, laserová terapie, laserová terapie, plazmaferéza a mimotělní foforéza (14, 15, 16). Tyto popisy případů jsou dohledatelné v literární databázi PubMed. Randomizované kontrolované studie a studie o dlouhodobých výsledcích po léčbě nebyly nalezeny a je nutné se na ně v budoucnu zaměřit.

Náš případ popisuje léčbu NXG v kombinaci s mnohočetným myelomem v kombinovaném léčebném režimu a to daratumumab-lenalidomid-dexametazon v kombinaci s intravenózní aplikací imunoglobulinů.

Popis případu

40letá pacientka přichází poprvé na ambulanci klinické hematologie v listopadu 2012 k došetření lehké trombocytopenie ($Tro\ 112 \times 10^9/l$). Trombocytopenie byla náhodně zjištěna v rámci předoperačního vyšetření před plánovanou urologickou operací – striktury uretry. Snadná tvorba modřin bez akutního krvácení pacientku doprovázela již léta před prvním hematologickým vyšetřením. Kromě lehké trombocytopenie v krevním obraze (KO), žádná patologická hodnota v KO a v rozšířeném koagulačním vyšetření nebyla zachycena. Základní biochemické vyšetření bylo v mezích normy. Denzitometrické vyšetření séra zachytilo přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) typ IgG lambda o koncentraci 20 g/l, proto pacientka odeslána do myelomové ambulance k dalšímu došetření. V rámci vyloučení maligní formy monoklonální gamapatie byla u pacientky provedena sternální punkce. V myelogramu kostní dřeň (KD) byly abnormální plazmocyty (aPC) zachyceny v 3%; v koagulu KD byly aPC zachyceny do 5%. Známky jiného lymfoproliferativního onemocnění ani myelodysplazie v KD popsány nebyly. K vyloučení kostních ložisek bylo provedeno rtg skeletu. Po shrnutí všech výsledků byl stav uzavřen jako monoklonální gamapatie nejasného významu – MGUS

typ IgG lambda s nízkým středním rizikem. V průběhu pěti let sledování nebyl pozorován žádný vývoj v KO, v biochemickém vyšetření a hodnotách Mlg v séru.

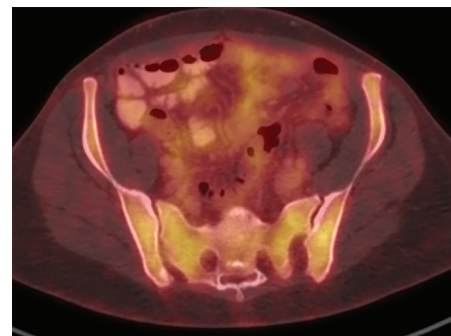
První změna nastává v červenci roku 2017, kdy pacientka přichází k pravidelné kontrole a v KO je poprvé kromě středně těžké trombocytopenie ($Tro\ 64 \times 10^9/l$) zjištěna i lehká mikrocytární normochromní anémie (Hb 109 g/l, MCV 74, sFe 12,3 $\mu mol/l$, ferritin v normě) a těžká neutropenie (Ne $0,29 \times 10^9/l$). V biochemickém vyšetření kromě lehké elevace laktátdehydrogenázy (LDH 3,85) nebyla zjištěna jiná odchylka od normy. Hodnota Mlg v séru byla 24 g/l. Subjektivně pacientka pozoruje přibližně dva týdny zpátky výsev nesvědivých kožních ložisek na hrudníku, břiše, horních i dolních končetinách. Jiné potíže charakteru nechutenství, hubnutí, nočního pocení, teplot či krvácivých projevů pacientka neguje.

S cílem došetření pancytopenie byla provedena trepanobiopsie. V myelogramu bylo zachyceno do 3% aPC, v histologickém nálezu válečků KD do 5% aPC a ve flowcytometrickém vyšetření KD byla zjištěna relativní lymfocytóza, lehce zmnožená B linie, nalezeno do 6% eozinofilů, počet PC do 0,7% – z toho 90% klonálního fenotypu, klonalita T a B buněk zachycena nebyla. Flowcytometrické vyšetření periferní krve bez zachytu patologického klonu buněk. Protilátky proti trombocytům a granulocytům byly slabě pozitivní. V srpnu 2017 bylo provedeno 1. vyšetření PET/CT s nálezem splenomegalie, nových aktivních mnohočetných podkožních infiltrátů (SUV do 4,85), difúzně vyšší akumulace FDG ve skeletu (SUV do 3,51) při referenční aktivitě v Ao obloku SUV max. 1,67 a v játrech SUV max. 2,68 (Obrázek č. 4.1., č. 4.2).

U pacientky pomýšleno i na střádavá onemocnění, a proto proveden odběr suché kapky s cílem vyšetření hladiny glykocerebrozidázy, která ale byla v mezích normy.

S cílem identifikace nejasných aktivních kožních ložisek byla provedena biopsie kůže s histologickým závěrem – xantogranulomatozní dermatitidy, dokonce vysloveno podezření na NXG. Vzhledem k tomu, že do srpna 2017 nebylo potvrzeno u naší vyšetřované pacientky jiné onemocnění než MGUS typ IgG lambda v kombinaci s pancytopenií, spleno-

Obr. 4.1 Zvětšená slezina s lemem ascitu, který vykazuje lehce zvýšenou metabolickou aktivitu (SUV max. 3,4). Skelet naznačen lehce nehomogenní struktury s difúzně vyšší akumulací FDG (SUV max. do 3,51). Obrázek otištěn se svolením: MOU Brno (PET/CT)



Obr. 4.2 Difúzně vyšší aktivita FDG ve skeletu, v četných infiltrátech v podkoží zachycené části těla. Jedna z metabolicky aktivních lézí je také v lůžku po žlučníku. Obrázek otištěn se svolením: MOU Brno (PET/CT)



megalií a NXG, byla u pacientky v lednu 2019 zahájena léčba methylprednisolem v dávce 16 mg/den. Po měsíc trvající kortikoterapii dochází u pacientky k částečné regresi kožních ložisek, nicméně v KO přetrvává lehká anémie (Hb 104 g/l), středně těžká trombocytopenie ($Tro\ 56 \times 10^9/l$) a těžká neutropenie (Neu $0,2 \times 10^9/l$). Hodnota Mlg v séru zůstává bez vývoje. Přistoupeno k pozvolnému vysazování kortikoterapie.

V červenci 2019 u pacientky dochází k celkovému zhoršení klinického stavu charakteru akutního krvácení z horního i dolního trávicího traktu – endoskopicky zjištěny ezofageální varixy při portální hypertenzi a suspektní jaterní cirhóza (dle elastografie jater). V KO dominuje středně těžká trombocytopenie (Tro $50 \times 10^9/l$), anémie (Hb 64 g/l) a neutropenie (Neu $0,18 \times 10^9/l$). V biochemickém vyšetření kromě lehké elevace LDH a jaterních testů nebyla zachycena žádná odchylka od normy. Překvapením bylo ale zachycení nárůstu Mlg v séru z 24 g/l na 34 g/l. V červenci 2019 provedeno v pořadí druhé PET/CT vyšetření s nálezem výrazné regrese kožních ložisek, nicméně přetrvávající splenomegalie a difúzně vyšší akumulace FDG ve skeletu (SUV do 4,5). Vzhledem k nárůstu Mlg v séru provedena v pořadí druhá trepanobiopsie s histologickým nálezem zmnožení aPC v KD do 20%.

Provedena i biopsie podkožního tuku, biopsie rekta s cílem zachycení amyloidu, nicméně amyloid neprokázán. Pomýšleno i na biopsii jater, ale vzhledem k rizikám rozvoje akutního krvácení od daného výkonu ustoupeno.

Vzhledem k novým klinickým i laboratorním změnám, stav a diagnóza pacientky přehodnocena z diagnózy MGUS na diagnózu mnohočetného myelomu typ IgG lambda. Od srpna 2019 byla u pacientky zahájena léčba v režimu bortezomib-dexametazon a to v dávce bortezomibu 1,3 mg/m² den 1., 8., 15., 22. ve formě subkutánní injekce a dexametazon v dávce 40 mg 2× týdně v perorální formě ve 28denním cyklu. Do ledna 2020 bylo u pacientky podáno celkem 6 cyklů léčby s poklesem Mlg na hodnotu 12 g/l (léčebná odpověď dle Mlg-parciální remise). V KO dochází k mírnému zlepšení parametrů (Tro $98 \times 10^9/l$; Hb 118 g/l; Neu $1,6 \times 10^9/l$). Přetrvává lehká elevace LDH a jaterních testů.

Po šestiměsíční pauze opět nastává zvrat ve zdravotním stavu pacientky.

Od srpna 2020 dochází k pozvolné tvorbě kožních ložisek na horních i dolních končetinách a v oblasti víček. V říjnu 2020 se ke kožním ložiskům přidává rozvoj námahové a později i klidové dušnosti. Výsledek echokardiografického vyšetření přináší výsledek těžké plicní arteriální hypertenze (odhad tlaku v a. pulmonalis 74/19 mmHg), NT-proBNP –

1 075 µg/l, D-dimery-8. Plicní embolizace vyloučena, plicní parenchym bez intersticiálního plicního procesu. Po katetrizaci potvrzena těžká fixní prekapilární plicní hypertenze. V KO nález trombocytopenie, anémie i neutropenie (Tro $50 \times 10^9/l$; Hb 90 g/l; Neu $0,5 \times 10^9/l$). V listopadu roku 2020 provedeno již třetí PET/CT vyšetření s nálezem vícečetných aktivních kostních ložisek s SUV 6, splenomegalie, hepatopatie plus nově zjištěn ascites. Provedená opětovná biopsie kožních ložisek s jednoznačným histologickým závěrem NXG.

Vzhledem k netypickým příznakům pro mnohočetný myelom pořád pomýšleno i na jiné onemocnění, a proto provedená transjugulární biopsie jater s nálezem nodulární regenerativní hyperplazie jater, bez průkazu amyloidu či jiných patologických elementů. Provedeno i komplexní plicní vyšetření včetně bronchoskopie, revmatoidní vyšetření, nicméně žádné jiné onemocnění kromě MM potvrzeno nebylo.

Po kompletizaci všech výsledků a vyšetření (nárůst Mlg v séru na 32 g/l, pokles v KO, výskyt NXG) jsme stav uzavřeli jako 1. relaps mnohočetného myelomu. Od prosince 2020 byla zahájena léčba v režimu Daratumumab + Revlimid + Dexametazon (DRd). Daratumumab byl podáván v dávce 16 mg/kg/den intravenózně v 1–2. cyklu den 1., 8., 15., 22; v 3.–5. cyklu den 1 a 15; od 6. cyklu den 1 ve 28denním intervalu. Revlimid byl vzhledem k trombocytopenii podáván v redukované dávce 10 mg/den a to den 1–21. Dexametazon byl podáván v dávce 40 mg/2× týdně.

K léčbě arteriální plicní hypertenze byly do léčby cestou kardiologa přidány diuretika, inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a ambrisentan.

U pacientky již po dvou měsících léčby dochází k vymizení námahové dušnosti, k částečné úpravě hodnot v KO (Tro $70 \times 10^9/l$; Hb 115 g/l; Neu $0,9 \times 10^9/l$). Také dochází k poklesu Mlg v séru z 32 g/l na 20 g/l.

Ve světové literatuře je popisován příznivý léčebný efekt intravenózní aplikace imunoglobulinů v imunomodulačních dávkách (2 g/kg) u pacientů s NXG. Proto od února 2021 byly do léčby i u naší pacientky přidány imunoglobuliny v celkové dávce 2 g/kg, rozděleny do 4 dní s intervalem podání každých 28 dnů. Od dubna 2021 (čtyři měsíce od zahájení léčby DRd a dva

měsíce od zahájení podání imunoglobulinů) dochází k úplnému vymizení námahové i klidové dušnosti (odhadovaný tlak v a. pulmonalis 48/12 mmHg; NT-proBNP 40 µmol/l; D-dimery – 0,3), k vymizení ascitu dle ultrasonografického vyšetření břicha, k vymizení kožních ložisek, k poklesu Mlg v séru (z 32 g/l na 10 g/l) a v neposlední řadě dochází i k částečné úpravě v KO (Tro $90 \times 10^9/l$; Hb 125 g/l; Neu $1,5 \times 10^9/l$).

K červnu 2022 bylo celkem u pacientky podáno 18 cyklů v režimu DRd a celkem 64 aplikací imunoglobulinů. Pacientka je subjektivně bez potíží, v KO přetrvává lehká trombocytopenie a neutropenie.

Komentář k případu

Z literatury, ale i z klinické praxe víme, že u symptomatické formy MM jsou v 95% dominujícími příznaky dané nemoci bolesti kostí, celková únava, nechutenství, hubnutí, nebo jiné příznaky vyplývající z CRAB (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostního postižení).

Z klinických zkušeností ale víme, že ne každá nemoc je jasným učebnicovým příkladem a MM může mít podstatně více příznaků, než shrnuje akronym CRAB. Méně časté příznaky jako dušnost, kožní ložiska charakteru NXG, známky portální hypertenze, trombocytopenie či neutropenie mohou také souviset s diagnózou symptomatického MM, o čemž nás přesvědčil i výše popsaný případ. Neutropenie popsaná v tomto případě nemá jasné vysvětlení, v kostní dřeni nejsou známky MDS a pacientka i přes neutropenii nemá častější infekce, jak vídáme u neutropenie po chemoterapii. Etiopatogeneze této formy neutropenie je pro nás stále záhadou, nicméně není to ojedinělý případ s neobjasněnou asymptomatickou neutropenií.

Výskyt nekrobiotického xantogranulomu u monoklonální gamapatie není častý, ale ani vzácný, co potvrzuje počet popsaných případů (14, 15, 16). V tomto případě chceme upozornit i na přínos léčby nitrožilními imunoglobuliny v imunomodulačních dávkách. V jiném případě jsme popsali vymizení NXG po dosažení kompletní remise s negativní imunofixací (17).

Závěr

Monoklonální gamapatie a mnohočetný myelom mají opravdu pestré spektrum projevů, podstatně pestřejší než zahrnuje akro-

nymum CRAB. Je to tím, že část příznaků je tvořena útlakem kostní dřeně myelomovými buňkami a tvorbou cytokinů zodpovědných za osteolýzu a systémovou zánětlivou reakci. Kompletní molekula monoklonálního imu-

noglobulinu a klonální volné lehké řetězce, tvořené myelomovými buňkami, mohou být někdy pouze markerem aktivity mnohočetného myelomu, ale v jiných případech mohou vyvolávat velmi různorodé patologické pro-

jevy, jak je popsáno v textu o monoklonální gamapatii klinického významu. Možná existují ještě i další formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, které čekají na popis souvislosti, jak ilustruje tento případ.

LITERATURA

1. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma. London: Martin Dunitz Ltd. 2002;415-432.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:538-548.
3. Rajkumar SV. CME Information: Multiple Myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-factors and management. *Am J Hematol*. 2016;91:719-734.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
5. Zahradová L, Adam Z, Feit J, et al. Nekrobiotický xantogranulom – vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem. *Vnitřní lékařství*. 2010;56(Supplementum 2):179-182.
6. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
7. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
8. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
9. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(3):257-270. doi: 10.1016/s0190-9622(80)80189-7. PMID: 7451693.
10. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Australas J Dermatol*. 1980;21(2):85-88. doi: 10.1111/j.1440-0960.1980.tb00148.x. PMID: 7447815.
11. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011;118(14):3777-3784. doi: 10.1182/blood-2011-05-356907. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21757618.
12. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(6):376-388. doi: 10.1097/00005792-198611000-00003. PMID: 3097454.
13. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol*. 2009 Jan;48(1):1-10. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03912.x. PMID: 19126043.
14. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):221-235. doi: 10.1111/jdv.13786. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436448.
15. Steinhilber L, Kühnel T, Jägle H, et al. Systemic therapy of necrobiotic xanthogranuloma: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):132. doi: 10.1186/s13023-022-02291-z.
16. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, et al. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):270-279. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4221.
17. Adam Z, Pour L, Řehák Z, et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem : Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu. *Vnitř lék*. 2021;67(6):352-356.

Přehled přínosu daratumumabu pro léčbu všech monoklonálních gamapatií, ale i dalších nemocí a vlastní zkušenosti s léčbou 74 pacientů daratumumabem, lenalidomidem a dexametazonem

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.³, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.³, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹, MUDr. Martin Štork, Ph.D.¹, MUDr. Zdeněk Král, CSc.

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Mnohočetný myelom (MM) je hematologická maligní choroba, která se manifestuje poškozením funkce ledvin, vznikem osteolytických kostních ložisek, anémií a případně hyperkalcemií. K původním cytostatikům přibylo hodně nových léků, jako jsou imunomodulační léky (IMiDs), proteazomové inhibitory (PI), ale přesto nemoc recidivuje, a to i po dosažení kompletní remise. Proto byla po mnoho let hledána účinná monoklonální protilátka, která by významně zlepšila výsledky léčby. Touto dlouho očekávanou protilátkou je daratumumab. V tomto článku přinášíme přehled výsledků aplikace daratumumabu jak v monoterapii, tak v dalších testovaných kombinacích nejen pacientů s mnohočetným myelomem, ale také v dalších indikacích. Text přináší přehled výsledků léčby daratumumabem v kombinaci s dalšími léky u testovaných případů monoklonální gamapatie klinického významu, z nichž nejvíce zkušeností je u AL-amyloidózy. Četní autoři testovali daratumumab u autoimunitních chorob s pozitivními výsledky. Cílem této publikace je podat přehled o všech indikacích, v nichž může daratumumab přinést pacientům prospěch. Závěrem informuje o vlastních výsledcích léčby daratumumabem, lenalidomidem, dexametazonem v souboru 74 pacientů léčených v letech 2018–2021.

Klíčová slova: daratumumab, mechanismus účinku, mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie klinického významu, AL-amyloidóza.

Review of daratumumab efficacy in all monoclonal gammopathies and other diseases and our experience with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone therapy in 74 patients

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by renal insufficiency, bone lesions, anaemia, and hypercalcaemia. In this modern era of medicine, even with the development of drugs like immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors (PI), the treatment of MM prevails as a challenge. However, even after the attainment of total remission, relapse of MM and disease progression is frequent. That is why there is an urgent requirement to develop novel monoclonal antibody drugs. The latest drugs for the treatment of relapsed and refractory MM (RRMM) approved by the Food and Drug Administration (FDA) is daratumumab. In this article, we will discuss daratumumab with different combination therapies in multiple myeloma, but also in other indications. Information about the efficacy in various type of Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance are reviewed. Several studies tested daratumumab in autoimmune diseases with positive results. The goal of this publication is to give information about all indication in which daratumumab was tested with positive results. And we also inform about our own experiences with daratumumab, lenalidomide dexamethasone in 74 patients treated in the year 2018–2021.

Key words: daratumumab, mechanism of action, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of clinical significance, AL-amyloidosis.

1 Úvod

Léčebně používané monoklonální protilátky pozitivně ovlivnily účinnost léčby

krevních nemocí. První monoklonální protilátka, která zásadně zlepšila výsledky léčby B-lymfoproliferativních chorob, byl rituximab.

Tento lék byl schválen v USA v roce 1997 agenturou FDA a o rok později pak evropskou autoritou pro schvalování léků EMA

pro vybrané typy ne Hodgkinských lymfomů. Rituximab je však přínosem pro léčbu všech CD20 pozitivních lymfoproliferací, tedy i pro ty, které nebyly ověřeny v registračních studiích, protože jejich incidence je příliš nízká, jako například Waldenströмова makroglobulinemie. Praxe však ukázala, že rituximab má daleko širší terapeutické spektrum. Tím, že potlačuje buňky B linie, potlačuje tvorbu imunoglobulinů, a tedy i autoprotilátek, a proto s ním lze s úspěchem léčit autoimunitní nemoci, například autoimunitní hemolytickou anémii či autoimunitní trombocytopenii a četné jiné autoimunitní choroby. Ale nejen to. Má excelentní efekt při léčbě plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci a je zásadním přínosem pro léčbu tak vzácné nemoci, jakou je retroperitoneální fibróza a *IgG4 related disease* neboli *s imunoglobulinem IgG4 asociované nemoci*.

Takže současné terapeutické využití rituximabu značně přesahuje původní cíl, který byl definován registračními studiemi: léčba vybraných maligních B lymfomů. Dnes se použití této molekuly vížilo u mnoha dalších nemocí, někdy to již zdravotní pojišťovny automaticky schvalují (léčba Waldenströmovy makroglobulinemie), v jiných případech, jako je *Ig4 related disease*, Castlemanova choroba a jiné, musíme o žádat o schválení úhrady rituximabu plátcem zdravotní péče.

V oblasti mnohočetného myelomu probíhalo roky testování a hledání té nejúčinnější monoklonální protilátky, až konečně v roce 2015 bylo schváleno použití monoklonální protilátky s názvem daratumumab, namířené proti antigenu CD38, který je masivně exprimován na myelomových buňkách. Daratumumab je IgG1 kappa monoklonální protilátka, která se váže na antigen CD38, přítomný v myelomových buňkách, ale nejen v nich.

I když je v klinické praxi teprve od roku 2015, dle publikovaných zkušeností se tato molekula jeví stejně nadějně jako rituximab, s nímž má jednu společnou vlastnost: tlumí imunitní odpověď.

Zatím je používán dominantně dle své registrace u mnohočetného myelomu a primární AL-amyloidózy. V medicínské literatuře se ale začínají stále častěji objevovat publikace o úspěšném léčebném použití daratumumabu i mimo mnohočetný myelom.

Vstup daratumumabu na scénu protimyelomových léků znamenal příchod již dlouho očekávaného produktu, nového nadějného léku, který zásadně zlepšil osudy pacientů s mnohočetným myelomem. A protože všichni lékaři, ošetřující pacienty s mnohočetným myelomem, tak čekali na tento lék s velkými nadějemi, tak se v české odborné literatuře objevila spousta publikací, z každého myelomového centra nejméně dvě, které přinášejí informace o příchodu tohoto léta očekávaného léku a o nadějích, které přináší pro pacienty (1–25).

Proto jsme k psaní dalšího přehledového článku s tématem daratumumab původně nechtěli ani přistoupit, „abychom nenosili sovy do Atén“, neboli jak se u nás říkalo před kůrovcovou kalamitou a před umíráním stromů suchem: „abychom nenosili dříví do lesa“.

Po přehlédnutí citovaných publikací jsme však přece jenom našli některé oblasti, které zatím nebyly zmíněny. Co přinesly poslední dva až tři roky? Dokončení některých studií, které hodnotí účinnost čtyřkombinací obsahujících daratumumab. Byly dokončeny další studie ověřující účinek u primární systémové AL-amyloidózy, které prokázaly zásadní navýšení počtu léčebných odpovědí typu velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a kompletních remisí (CR), neboli takových léčebných odpovědí, kdy se již zlepšuje funkce amyloidem poškozených orgánů díky reparačním procesům (orgánová léčebná odpověď). Bylo publikováno první doporučení profylaxe infekcí při léčbě daratumumabem. V roce 2020 se v edukační knize, vydávané při příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH), objevila kapitola psaná Angelou Dispenzieri o jednotce zvané *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS*. Tuto nozologickou jednotku poprvé ustanovili v roce 2018 na Mayo Clinic v USA. Jakmile se dostala do povědomí hematologů, začaly se objevovat publikace na téma daratumumab a nemoci ze skupiny MGCS. Jde o vzácné jednotky, které podobně jako AL-amyloidóza mají v kostní dřeni nevelkou populaci klonálních plazmocytů, které tvoří nevelké množství monoklonálního imunoglobulinu, který ale má toxické účinky pro organismus, ale etiopatogenetické procesy vzniku těchto poškození jsou jiné než u AL-amyloidózy.

Lze tedy říci, že AL-amyloidóza je nejčastější nemocí ze skupiny MGCS a že daratumumab je účinný i u dalších nemocí z této skupiny, jak ukazují publikované popisy případů (26, 27). Přehled těchto publikací o úspěšné léčbě nemocí ze skupiny MGCS daratumumabem může posloužit jako příloha žádosti reviznímu lékaři o schválení daratumumabu na paragraf 16. Jde sice o vzácné případy, jsou to méně časté indikace než je myelom a AL-amyloidóza, přesto zde jde o trpící pacienty, jimž daratumumab může pomoci. A proto jsme přistoupili k vytvoření přehledu o přínosu daratumumabu pro všechny monoklonální gamapatie.

2 Výskyt antigenu CD38 v lidském těle a jeho role

Lidský antigen CD38 je 46-kDa transmembránový glykoprotein, exprimovaný mnoha typy krevních buněk, včetně buněk plazmatických. Je přítomen na hemopoetických progenitorech, na NK buňkách, B a T lymfocytech, mastocytech, monocytech, bazofilech, trombocytech a na buňkách myeloidní a erytroidní linie. Podstatné je, že exprese antigenu CD38 na jmenovaných buňkách je podstatně méně masivní, než je tomu na plazmocycytech a na myelomových buňkách (28). Antigen CD38 je exprimován v nižší koncentraci také v některých nehemopoetických buňkách jako například v Purkyňových buňkách, v srdci, v epiteliálních buňkách prostaty, a také v sarkomem příčně pruhovalých svalů (29).

Antigen CD38 vzhledem ke své rozšířenosti v organismu má zřejmě důležitou úlohu v regulaci imunity a je také důležitý pro toleranci semialogenního plodu v graviditě.

Exprese antigenu CD38 na hemopoetických buňkách závisí na jejich diferenciaci a aktivaci. Antigen CD38 není přítomen na pluripotentních buňkách hemopoetických prekursorů, zatímco se objevuje v pozdějším vývoji na buňkách jednotlivých linií. Exprese antigenu CD38 se ztrácí při přechodu buněk do neaktivní fáze a znovu se objevuje po aktivaci těchto buněk. Výjimkou jsou například cirkulujících T lymfocytů, které CD38 vůbec neexprimují.

V kontrastu s relativně nízkou expresí antigenu CD38 na buňkách lymfoidní a myeloidní linie, je antigen CD38 vysoce expri-

ván na plazmocytech a na maligních myelomových buňkách, takže je běžně používán jako marker pro jejich imunohistochemickou identifikaci.

Antigen CD38 funguje jako ligand a receptor, váže se na antigen CD31, což je antigen nacházející se na povrchu četných buněk včetně endoteliálních buněk cévní stěny. Antigen CD38 tak umožňuje buněčnou interakci myelomových buněk s endoteliálními a dalšími buňkami.

Role antigenu CD38 je v organismu velmi široká, takže jistě čtenáře napadne otázka, proč byl vybrán právě antigen CD38 jako cíl monoklonální protilátky pro léčbu mnohočetného myelomu. Hlavním důvodem je mnohonásobně vyšší exprese antigenu CD38 na myelomových buňkách ve srovnání s ostatními buňkami, na nichž je také přítomen.

Je tu však i druhý důvod, a to je schopnost ovlivnit imunitní reakce tak, že působí proti imunitní dysfunkci, indukované myelomovými buňkami. Myelomové buňky potlačují aktivitu imunitního systému, a to jak B, tak T složku imunity. A podání monoklonální protilátky, cílící jak na CD38 antigen myelomových buněk, ale i na CD38 antigen regulačních buněk imunity, může eliminovat imunitní supresi a indukovat antimyelomovou imunitní reakci. Tento imunomodulační efekt daratumumabu zvyšuje adaptivní imunitní odpověď a zvyšuje poměr CD8:CD4 (30, 31).

Pozitrony emitující radionuklidy, vázající se na antigen CD38, jsou testovány pro nové moderní zobrazovací techniky (32).

3 Stručné představení mechanismů účinků daratumumabu

Destrukce myelomových buněk daratumumabem je důsledkem komplexního působení daratumumabu na plazmocyty a na myelomové buňky. Daratumumab indukuje několik současně probíhajících procesů, které vedou k destrukci plazmocyty či myelomové buňky. Nebudeme zabíhat do podrobností, jen zde tyto účinky stručně vyjmenujeme:

- přímá Fc-receptorem zprostředkovaná protilátková buněčná cytotoxicita (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC*),

- protilátkou mediovaná fagocytóza (*Antibody Dependent Cell-mediated Phagocytosis – ADCP*),
- na komplementu závisící cytotoxicita (*Complement Dependent Cytotoxicity – CDC*) (33, 34).

Při reakci typu ADCC se vazebná místa daratumumabu (Fab) naváží na antigen CD38 myelomové buňky a na volný Fc fragment daratumumabu se naváže na Fc receptor efektorových buněk, kterými jsou NK buňky, makrofágy, dendritické buňky a neutrofily. Tato vazba vede nakonec k buněčné lýze myelomové buňky. Proto byla pozorována synergie daratumumabu a imunomodulačních léků (Immuno Modulatory Drugs – IMiDs) používaných pro léčbu mnohočetného myelomu. Pokud se podají oba dva léky, tak dochází k výraznější lýze myelomových buněk než při podání těchto léků v monoterapii. Tento efekt se přičítá schopnosti léků ze skupiny IMiDs aktivovat efektorové buňky v procesu ADCC (35).

Gavriatopoulou a Fedele uvádějí, že kombinace daratumumabu a léku ze skupiny IMiDs je léčebně účinná i v těch případech, kdy je prokazatelná rezistence k monoterapii daratumumabem anebo daratumumabem anebo k léku ze skupiny IMiDs (36, 37).

V iničiálních preklinických experimentech indukoval daratumumab také na komplementu závisící cytotoxicitu (CDC) rychleji než kterákoliv jiná testovaná monoklonální protilátka (38, 39).

Daratumumab se osvědčil nejvíce ze všech testovaných 42 lidských protilátek namířených proti antigenu CD38. Nejintenzivněji destruuje myelomové buňky mechanismem CDC. Žádná jiná testovaná antiCD38 monoklonální protilátka neměla schopnost zabít maligní myelomové buňky v přítomnosti komplementu, jen daratumumab.

Daratumumab taktéž zvyšuje počty T helper a T cytotoxických buněk. Účinek daratumumabu na molekulární a imunologické úrovni je tedy komplexní, na jedné straně indukuje různými mechanismy smrt myelomových plazmocyty a na druhé straně ovlivňuje imunitní reakce nemocného tím, že eliminuje populaci silně imunosupresivně působících CD38 pozitivních TREGS buněk,

a tak umožní pozitivní CD8 T buněčnou odpověď (40–44).

4 Farmakokinetika daratumumabu

4.1 Nitrožilní aplikace

Po nitrožilní infuzi je dosažena maximální koncentrace ihned po ukončení infuze a následuje pokles po biexponenční křivce. Daratumumab má omezenou extravaskulární a tkáňovou distribuci. První klinické testy zkoumaly, zda daratumumab indukuje tvorbu protilátek. Vznik protilátek proti daratumumabu však nebyl v žádné studii detekován. Takže výhodnou této monoklonální protilátky je velmi nízká imunogenita.

Clearance daratumumabu se snižuje při zvyšování dávky, což znamená, že dochází k nasycení mechanismů clearance. Také při opakovaném podávání antiCD38 protilátky se snižuje její clearance, to se vysvětluje postupnou eliminací CD38 pozitivních buněk.

Poločas daratumumabu je (18 ± 9 dní), prodlužuje se zvyšující se dávkou a opakovaným podáváním.

V klinickém zkoušení byly testovány dvě dávky 8 a 16 mg a bylo analyzováno vysycení CD38 antigenů. Při podání 16 mg/kg docházelo k 99% vysycení cílových struktur, zatímco při dávce 8 mg/kg bylo vysyceno jen 40–50% cílových struktur. Tato vyšší dávka měla i vyšší léčebný účinek (45).

4.2 Podkožní aplikace

Podobně jako u rituximabu, který se zpočátku podával jen nitrožilně a teprve později byla vyvinuta podkožní forma aplikace, taktéž u daratumumabu byla v roce 2020 schválena i podkožní forma aplikace, která má urychlit podání a zjednodušit léčbu. Podkožní forma daratumumabu obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu PH20, což je endoglykosidáza, která degraduje glykosaminoglykany a hyaluronany v podkoží a umožní lepší disperzi a absorpci podkožně injikovaného daratumumabu. V prvních klinických studiích byly testovány dvě dávky 1 200 mg anebo 1 800 mg daratumumabu. Zjistilo se, že standardní dávce 16 mg/kg spíše odpovídal farmakokinetický profil podkožní dávky 1 800 mg. A další studie prokázaly, že podkožní

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

PŘEHLED PŘÍNOSU DARATUMUMABU PRO LÉČBU VŠECH MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, ALE I DALŠÍCH NEMOCÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU 74 PACIENTŮ DARATUMUMABEM, LENALIDOMIDEM A DEXAMETAZONEM

dávka 1800 mg daratumumabu má i podobný klinický přínos jako standardní nitrožilní dávka 16 mg/kg v infuzi (46, 47).

5 Přehled studií, které vedly ke schválení léčebných režimů agenturou FDA pro mnohočetný myelom

Do roku 2022 již byly publikovány závěry mnoha klinických studií, které hodnotily přínos daratumumabu v monoterapii, posléze v trojkombinacích a čtyřkombinacích pro léčbu mnohočetného myelomu a AL-amyloidózy. V tabulce 5.1 a v textu uvádíme jen ty nejdůležitější, které vedly ke schválení daratumumabu v té či oné kombinaci agenturou FDA.

5.1 Klinické zkušenost s daratumumabem v monoterapii u již dříve léčených pacientů – studie GEN501 a studie SIRIUS

V prvních klinických testech byl daratumumab použit v monoterapii u pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem. Šlo o klinické studie nazvané GEN501 a SIRIUS. V klinické studii fáze I–II byla testována postupná eskalace dávky v rozmezí 0,005–24 mg/kg. V následující fázi, do níž bylo zařazeno 72 pacientů, byly testovány dvě vybrané dávky 8 a 16 mg/kg. Při použití daratumumabu v dávce 16 mg/kg

byl celkový počet léčebných odpovědí (*overall response rate* – *ORR*) 36 %, zatímco ve skupině dostávající 8 mg/kg byl *ORR* pouze 10 % (45).

V následující studii fáze II jménem SIRIUS byly testovány ty samé dávky 8 a 16 mg/kg. Pacienti, na nichž tyto dvě dávky byly testovány, byli hodně předlčení (≥ 3 linie léčby, medián počtu léčebných linií byl 5). Opět skupina dostávající 16 mg/kg měla vyšší počet *ORR* (29 %) než skupina dostávající 8 mg/kg, která měla *ORR* jen 11 %. Medián trvání léčebné odpovědi (*mDOR*) byl 7,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla akutní poinfuzní reakce (48, 49, 50).

Souhrnná analýza těchto dvou studií u silně předlčených nemocných prokázala celkový počet léčebných odpovědí (*ORR*) 31,1 %, z toho 4,7 % kompletních remisí (*CR*) a trvání dosažených léčebných odpovědí 7,6 měsíce. Medián bezpříznakového přežití (*progression free survival* – *PFS*) byl 4,0 měsíce a medián celkového přežití (*overall survival* – *OS*) byl 20,1 měsíce u pacientů léčených dávkou 16 mg/kg (51).

Na základě těchto klinických studií schválila FDA v listopadu 2015 monoterapii daratumumabem pro pacienty s rezistentním a refrakterním myelomem, kteří dostali tři nebo více předchozích linií léčby včetně proteazomových inhibitorů a IMiDů, anebo kteří byli refrakterní na oba dva typy léků.

5.2 Klinické zkušenost s daratumumabem v kombinaci u již dříve léčených pacientů

5.2.1 Studie Castor: Velcade a dexametazon (Vd) versus daratumumab, Velcade a dexametazon (DVd)

Následující studie pak ověřovaly přínos daratumumabu v kombinaci s dalšími protimyelomovými léky. Do studie nazvané CASTOR bylo zařazeno 498 pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem, kteří měli za sebou minimálně jednu linii léčby. Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (1–10) a 24 % pacientů mělo za sebou nejméně 3 léčebné linie. Tito nemocní byli randomizováni do dvou skupin. První byla léčena bortezomibem (Velcade) s dexametazonem (Vd) a druhá daratumumabem, bortezomibem (Velcade) a dexametazonem (DVd). Kombinace Vd byla podávána v počtu 8 cyklů, zatímco daratumumab byl podáván do relapsu. Při prvním hodnocení nebylo ve skupině léčené DVD dosaženo mediánu *PFS*, zatímco ve skupině léčebné režimem VD byl medián *PFS* 7,2 měsíce.

Obě dvě skupiny se významně lišily počtem léčebných odpovědí. Trojkombinace DVD dosáhla celkového počtu léčebných odpovědí (*ORR*) 82,9 %, zatím pacienti léčení dvojkombinací Vd měli *ORR* jen 63,2 % ($P < ,001$).

Tab. 5.1 Studie, které byly podkladem schválení režimů agenturou FDA

Jméno studie	N	Indikace, počty předchozích linií léčby	Typ studie	% ORR	mDOR měsíce	≥ % CR	mPFS měsíce	HR (95)
SIRIUS	106	≥ 3 linie	Jedna větev D monoterapie	29 %	7,4	3	4	
CASTOR	498	≥ 1 linie	Randomizovaná DVd versus Vd	81 versus 63	NE versus 7,9	19 versus 9	NE versus 7	0,39 (0,28–0,53)
POLLUX	569	≥ 1 linie	Randomizovaná DRd versus Rd	93 versus 76	NE versus 18	43 versus 19	NE versus 18	0,7 (0,27–0,52)
EQUULEUS	103	≥ 2 linie	Nerandomizovaná DPomalidomid	60	NE	17	9	
CANDOR		≥ 1 linie	Randomizovaná DKd versus Kd	84 versus 75	NE versus 16,6	29 versus 10	NE versus 15,8	0,63 (0,46–0,85)
ALCYONE	706	Dříve neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DVMP versus VMP	91 versus 74	NE versus 21	43 versus 24	NE versus 18	0,5 (0,38–0,65)
CASSIOPEIA	1085	Dříve neléčení	Randomizovaná DVTd versus VTD	93 versus 90, hodnoceno 100. den po transplantaci	NE	39 versus 26	NE versus NE	0,47 (0,33–0,67)
MAIA	737	Neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DRD versus Rd	93 versus 81	NE versus 35	48 versus 25	NE versus 32	0,56 (0,43–0,73)
ANDROMEDA	388	Neléčená AL-amyloidóza	Randomizovaná D-CVd Versus CVd			53,3 versus 18,1		

≥ CR – *stringend complete response plus complete response rate*; D – daratumumab; d – dexametazon; HR – hazard ratio; M – melphalan; mDOR – median Duration Of Response; mPFS – median progression free survival; NE – not estimated; ORR – overall response rate; P – prednison; R – Revlimid – lenalidomid; T – thalidomide; V – Velcade – bortezomib

Počet kompletních remisí (CR) byl vyšší ve skupině léčené režimem DVd, dosáhl 19,2 %, zatímco ze skupiny s režimem Vd dosáhlo CR jen 9,0 % pacientů ($P = ,001$). Na základě uvedené klinické studie CASTOR schválila v listopadu 2016 agentura FDA léčebný režim DVd pro léčbu rezistentních a refrakterních pacientů, kteří již byli léčeni alespoň jednou léčebnou linií (52–55).

Analýza této studie z roku 2020 prokázala, že přínos daratumumabu přidanému k režimu Velcade a dexametazon byl prokazatelný ve všech skupinách, nezávisle na cytogenetickém riziku (55). Výsledky léčby v rámci této studie znázorňuje graf 5.1.

5.2.2 Studie POLLUX: Revlimid (lenalidomid) + dexametazon (Rd) versus daratumumab, Revlimid a dexametazon (DRd)

V klinické studii POLLUX bylo 569 pacientů randomizováno do dvou skupin, jedna skupina byla léčena trojkombinací daratumumabem, Revlimidem (lenalidomidem) a dexametazonem (DRd: $n = 286$ pacientů), nebo byla léčena pouze Revlimidem (lenalidomidem) a dexametazonem (Rd: $n = 283$).

Pacienti museli být před tím léčení nejmeně jednou léčebnou linií a jejich nemoc nesměla být rezistentní na lenalidomid. Léčba byla podávána bez časové limitace do progresu. Medián podaných léčebných linií byl jedna, ale rozptýl byl opravdu značný (1–11) a 19 % dostalo 3 a více léčebných linií. Při prvním hodnocení nebyl medián PFS ve skupině DRd dosažen, zatímco u kontrolní skupiny byl medián PFS 18,4 měsíce.

Počet léčebných odpovědí (ORR) ve skupině DRd byl 92,9 %, versus 76,4 % v skupině RD ($P < ,001$). Počet CR byl vyšší ve skupině DVd (43,1 % než ve skupině RD 19,2 %, $P < ,001$).

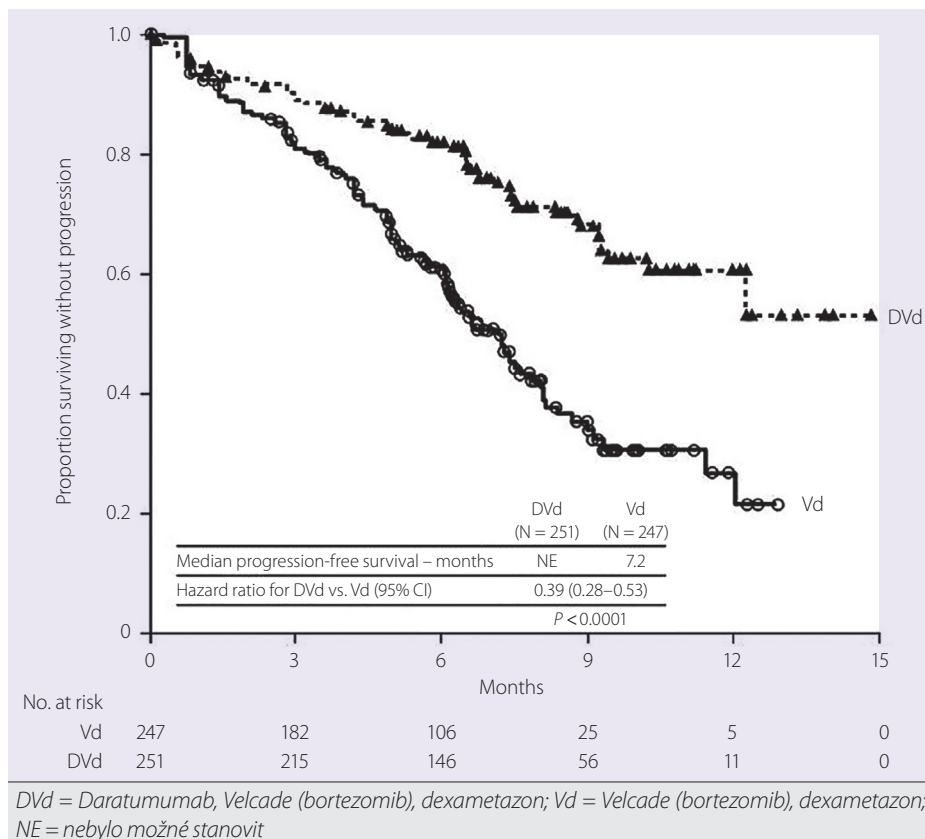
A na základě výsledků studie POLLUX byla kombinace DRd schválena v listopadu 2016 pro pacienty s MM, kteří již byli léčeni nejmeně jednou léčebnou linií (57– 64). Výsledky této studie ilustruje graf 5.2.

5.2.3 Studie EQUULEUS: daratumumab + pomalidomid + dexametazon

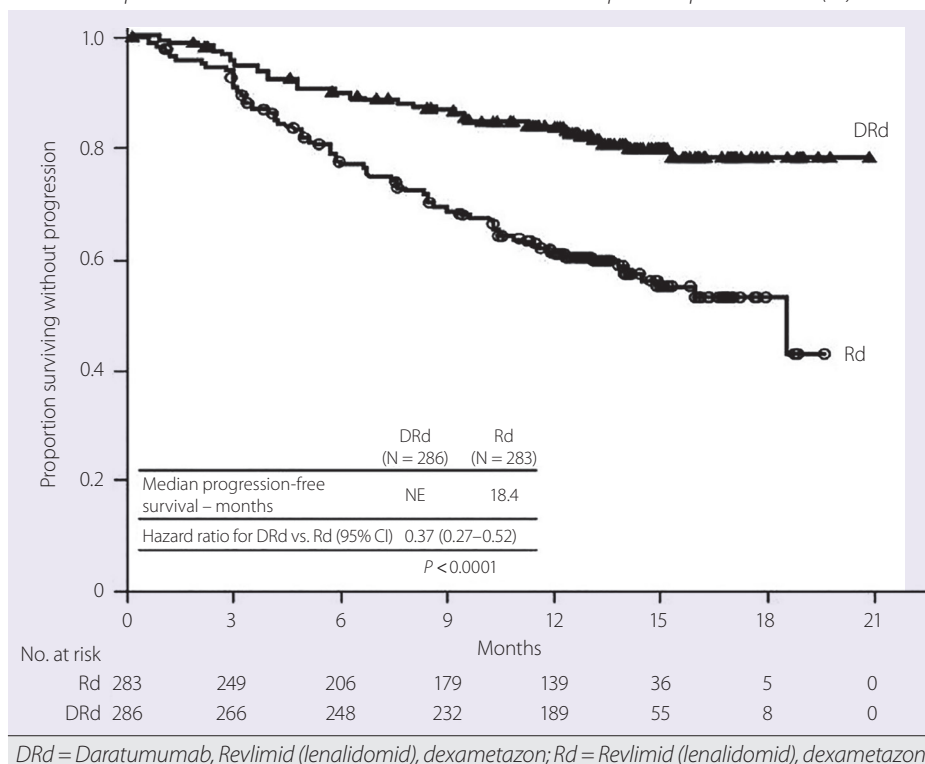
Na studii POLLUX navázala klinická nerandomizovaná studie EQUULEUS, v níž byl použit daratumumab, pomalidomid a dexametazon (DPd). Do studie bylo zařazeno 103 pacientů,

Graf 5.1 Kaplan-Meier křivka PFS ze studie CASTOR. Graf převzat z publikace USPI (56).

JANSEN BIOTECH. DARZALEX (daratumumab)[package insert]. U.S. food and drug administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf. Accessed at: November 12, 2020



Graf 5.2 Kaplan-Meier křivka PFS z klinické studie POLLUX trial. Graf převzat z publikace USPI (56)



kterí již absolvovali 2 a více léčebných linií. Rezistence na lenalidomid nebyla kontraindikací zařazení do této studie.

Celkem 76 % pacientů bylo léčeno více než třemi předchozími liniemi a přitom 89 % z nich bylo refrakterní na lenalidomid a 71 % pacien-

tů bylo refrakterních na bortezomib. Léčba byla podávána bez časového omezení do progresu. V době publikovaného hodnocení byla ORR 60 % a medián DOR nebyl dosažen. Při mediánu sledování 13,1 měsíce byl medián PFS 8,8 měsíce a medián OS 17,5 měsíce.

Na základě těchto dat schválila v červnu 2017 agentura FDA režim DPd pro pacienty, kteří dostali nejméně dvě léčebné linie včetně lenalidomidu a bortezomibu (65). A v současnosti, v roce 2022 běží randomizovaná klinická studie s názvem APOLLO, která ověřuje, jak velké bude zlepšení výsledků léčby, když se ke standardní dvojkombinaci pomalidomid a dexametazon přidá daratumumab (66–68).

Když již zmiňujeme pomalidomid, tak chceme upozornit i na zcela výjimečnou komplikaci, kterou je hyponatremie při snížení funkce hypofýzy pomalidomidem (69).

5.2.4 Klinická studie CANDOR: daratumumab + karfilzomib + dexametazon (DKd) versus karfilzomib a dexametazon (Kd)

V klinické studii CANDOR byla srovnávána kombinace daratumumabu, karfilzomibu a dexametazonu (DKd) s kombinací karfilzomibu a dexametazonu (Kd). Do klinické studie byli zařazeni jen ti pacienti, kteří měli nejméně jednu léčebnou linii a nejvíce 3 léčebné linie. Celkem 466 nemocných bylo rozděleno v poměru 2:1 do skupiny léčené DKd (312 pacientů) a do skupiny Kd (154 pacientů). Medián PFS nebyl ve skupině DKd dosažen, zatímco ve skupině Kd byl 15,8 měsíce. ORR bylo ve skupině DKd 84 % a ve skupině Kd 75 % ($P = 0,008$). Negativní výsledek vyšetření na *Minimal Residual Disease – MRD* byl u 18 % pacientů ve skupině DKd ve srovnání 4 % ve skupině Kd ($P < 0,0001$).

Na základě této klinické studie byla v srpnu roku 2020 schválena i tato kombinace agenturou FDA pro pacienty, kteří dostali nejméně jednu předchozí léčebnou linii (70).

Srovnání aplikace karfilzomibu 1× týdně v dávce ve vyšší dávce (70 mg/m²) s klasickým podáním 2× týdně dospělo k závěru, že oba dva režimy jsou srovnatelně účinné z hlediska účinnosti a je tedy na lékaři, který pro svého pacienta zvolí. V době koronavirové se jeví výhodnější režim s menším počtem ambulantních návštěv (71–75).

5.3 Klinická zkušenost s daratumumabem v kombinaci u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem

Příznivé výsledky léčby daratumumabem u pacientů s recidivami mnohočetného myelomu vedly k jeho testování také v rámci iniciační léčby nově diagnostikovaných nemocných.

5.3.1 Klinická studie ALCYONE: Velcade (bortezomib), melfalan, prednison (VMP) versus daratumumab Velcade (bortezomib), melfalan a prednison D-VMP

V klinické studii fáze III ALCYONE bylo celkem 706 nově diagnostikovaných pacientů nevhodných pro autologní transplantaci randomizováno do skupiny léčené bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP, $n = 356$) a do skupiny, která navíc k této kombinaci ještě dostala daratumumab (D-VMP, $n = 350$).

Počet dávek bortezomibu byl limitován na standardní počet (9 šestitýdenních cyklů), zatímco aplikace daratumumabu pokračovaly do progresu či toxicity. Medián PFS nebyl ve skupině léčené D-VMP dosažen, zatímco ve skupině léčené VMP byl 18,1 měsíce. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) ve skupině s daratumumabem byl 90,9 %, zatímco v kontrolní skupině VMP jen 73,9 %. Počet kompletních remisí (CR) byl vyšší ve skupině léčené daratumumabem 42,6 %, zatímco v kontrolní skupině to bylo jen 24,4 % ($P < 0,001$).

Na základě této klinické studie v květnu 2018 schválil úřad FDA daratumumab v kombinaci s VMP pro pacienty nevhodné k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací křetvorné tkáně.

Pacienti, kteří v rámci léčby v klinické studii ALCYONE měli negativní výsledek vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD), měli výrazně prodloužené celkové přežití, jak dokládá pozdější analýza (76–80).

5.3.2 Studie CASSIOPEIA Velcade (bortezomib), thalidomid dexametazon (VTd) versus daratumumab Velcade (bortezomib) thalidomid a dexametazon a vysokodávkovaná chemoterapie (D-VDd)

Klinická studie CASSIOPEIA byla první studií, která začlenila daratumumab do léčebného postupu, který zahrnoval také vy-

sokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Celkem 1 085 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří zatím nebyli léčeni, byli randomizováni do dvou větví léčby. První skupina byla léčena bortezomibem, thalidomidem a dexametazonem (VTd, $n = 542$) druhá skupina měla navíc daratumumab D-VTd, ($n = 543$) před, a i po vysokodávkované chemoterapii.

Při hodnocení 100 dní po provedení transplantace křetvorných buněk byl počet léčebných odpovědí podobný (93 % versus 90 %), ale 39 % pacientů zařazených do větve D-VTd dosáhlo nejméně CR, zatímco ve větvi bez daratumumabu takový výsledek dosáhlo jen 26 % ($P < ,001$).

Přínos daratumumabu byl zřetelný ve všech podskupinách pacientů s výjimkou pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami a pacientů s ISS III (81–85).

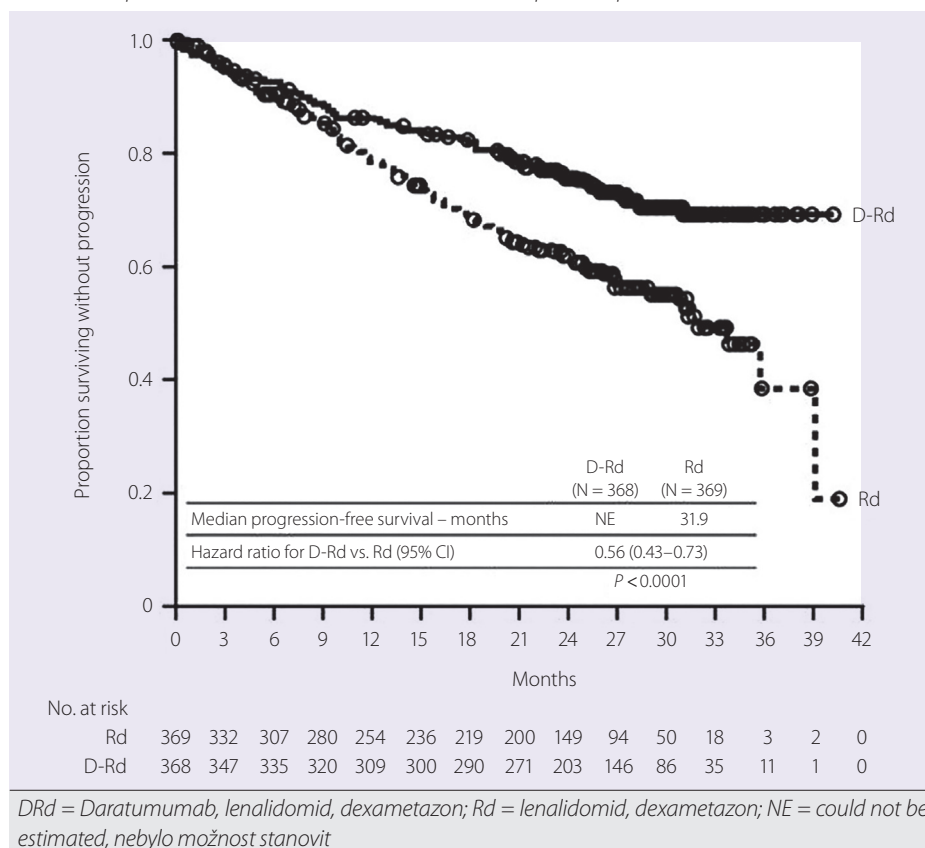
Na základě této studie schválila v srpnu 2019 agentura FDA daratumumab v kombinaci s VTd pro léčbu nově diagnostikovaných nemocných, vhodných pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

5.3.3 Studie MAIA: Revlimid (lenalidomid) a dexametazon versus daratumumab Revlimid (lenalidomid) a dexametazon

V klinické studii MAIA bylo 737 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří již nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii, randomizováno do skupiny léčené daratumumabem, lenalidomidem (Revlimidem) a dexametazonem (DRd, $n = 369$) nebo bez daratumumabu (Rd, $n = 368$).

Všichni pacienti byli léčeni až do progresu. A opět ve skupině s daratumumabem nebylo dosaženo mediánu PFS, zatímco v kontrolní skupině byl medián PFS 31,9 měsíce. U pacientů léčených daratumumabem byla léčebná odpověď (ORR) prokázána u 92,9 % u pacientů bez daratumumabu jen u 81,3 % ($P < ,001$). Počet kompletních remisí byl 47,6 % versus 24,9 %, ($P < ,001$) (86).

Na podkladě těchto dat byl v červnu 2019 schválen režim DRd úřadem FDA pro pacienty, kteří nejsou vhodní k vysokodávkované chemoterapii. Pozdější analýza této studie prokázala pozitivní vliv daratumumabu na celkové přežití (86–89). Výsledky této studie znázorňuje graf 5.3.

Graf 5.3 Kaplan-Meier křivka PFS klinické studie MAIA. Graf převzat z publikace (56)

Velmi zajímavé je srovnání všech dostupných tripletů u relabujících a rezistentních forem myelomu, o což se pokusila skupina autorů, v níž ČR reprezentoval jako obvykle prof. Hájek. Došli k závěru, že všechny kombinace obsahující daratumumab jsou přínosné pro pacienty s mnohočetným myelomem (90).

5.4 Daratumumab podávaný v rámci čtyřkombinací

5.4.1 Studie GRIFFIN Revlimid (lenalidomid), Velcade (bortezomib) a dexametazon (RVD) versus daratumumab, Revlimid, Velcade a dexametazon (D-RVD)

Současnou standardní léčbou jsou trojkombinace dostupných léků, a tak se nabízelo vytvoření studie, v níž se ke klasické osvědčené a často používané trojkombinaci přidá daratumumab. To je náplní studie fáze dvě s názvem GRIFFIN, v níž bylo celkem 207 pacientů randomizováno do větve s klasickou terapií lenalidomid (Revlimid) bortezomib (Velcade) a dexametazon (RVD) a do větve, v níž byl k této klasické kombinaci přidán daratumumab (D-RVD). Pacienti po prvních 4 cyklech podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s au-

tologní transplantací a dvěma konsolidačními cykly uvedené léčby. Po této léčbě dostávali všichni udržovací léčbu ve složení lenalidomid anebo lenalidomid a daratumumab po dobu 24 měsíců po transplantaci. Při mediánu sledování 22,1 měsíce byl počet sCR výrazně vyšší ve skupině léčené daratumumabem 62,6 % versus 45,4 % ($P = 0,0177$) a stejně tak vysoké byly rozdíly v dosažené negativitě vyšetření na minimální reziduální nemoci (*Minimal Residual Disease – MRD*), ve větvi s daratumumabem bylo vyšetření na MRD negativní v 51 %, zatímco ve skupině bez daratumumabu bylo negativní jen u 20 % nemocných.

Ale podobně jako ve studii CASSIOPEIA bylo zlepšení patrné ve všech podskupinách pacientů vyjma nemocných, u nichž pokračilost nemoci při zahájení léčby již splňovala kritéria ISS III anebo jejich cytogenetické změny myelomových buněk odpovídaly vysokému riziku (91–93).

5.4.2 Studie Lyra: daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon

Ve studii nazvané LYRA byla u nově diagnostikovaných pacientů použita léčba složená z velmi často používané, oblíbené

a dobře tolerované trojkombinace bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon doplněná o daratumumab. Při hodnocení publikovaném v roce 2022 bylo konstatováno, že při zařazení vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo 48,7 % kompletních remisí, bez vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo jen 29,8 % CR. Třicetšestiměsíční PFS dosáhlo 69,3 % netransplantovaných pacientů a 72,6 % transplantovaných pacientů (94, 95).

5.4.3 Studie MANNHATTAN karfilzomib, lenalidomid, dexametazon a daratumumab

Další čtyřkombinace nejmodernější léků je použita ve studii fáze II nazvané MANNHATTAN, v níž jsou pacienti léčeni dnes již klasickou kombinací karfilzomib, lenalidomid (Revlimid) a dexametazon KRd, k níž byl přidán daratumumab, takže vznikla kombinace D-KRd. Do této studie jsou zařazováni pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u nichž není plánována vysokodávkovaná chemoterapie. Vyhodnoceno bylo 41 pacientů, u nichž nejenže byl vysoký počet CR, ale dokonce vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD) bylo negativní u 71 %. Tyto slibné výsledky vedly k zahájení testování této kombinace ve v rámci studie ADVANCE, v níž je srovnávána kombinace KRd a D-KRd (96).

A této studii se podobá další studie fáze II s názvem MASTER, která hodnotí kombinaci D-KRd u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, kteří mají v plánu podstoupit autologní transplantaci. Ze 123 hodnocených dosáhla tato léčba negativní výsledky MRD u 80 % a 71 % měla potvrzenou negativitu MRD při opakovaném vyšetření po čase. Pokud byla 2× dosažena negativita MRD, byla léčba přerušena a pacienti dále jen sledováni. Vypadá to, že tyto nové čtyřkombinace povedou k zásadním zlepšením výsledků léčby (97, 98).

6 Je daratumumab pro pacienty s mnohočetným myelomem přínosem vždy a ve všech situacích?

Daratumumab je monoklonální protilátka, která vazbou na fyziologický plazmocyt či myelomové buňky vyvolá pochody vedoucí k jejich smrti.

6.1 Cytogenetické změny v myelomových buňkách

Již léta se zkoumá otázka, jak ovlivňují výsledek léčby cytogenetické změny přítomné v myelomových buňkách. A v případě daratumumabu vícero výzkumných týmů zkoumalo, zda vysoce rizikové cytogenetické změny definují či nedefinují skupinu, která by z léčby daratumumabem neměla benefit. Závěr z většiny publikovaných metaanalýz (ale nikoliv všech) je, že daratumumab je přínosem pro všechny cytogeneticky definované skupiny, tedy profit mají i skupiny s cytogenetickými změnami, které signalizují vysoce agresivní onemocnění. Cytogenetické vyšetření tedy nemůže vytipovat nemocné, pro něž by daratumumab nebyl přínosem. Pacienti s nepříznivými cytogenetickými prognostickými znaky mají sice kratší léčebnou odpověď a menší počet léčebných odpovědí než pacienti bez nich, ale při srovnání skupin pacientů s nepříznivými prognostickými znaky, léčenými bez či s daratumumabem, jsou na tom pacienti léčení daratumumabem lépe (99–104).

Největším přínosem je daratumumab pro pacienty, u nichž dosáhne léčba tak hluboké léčebné odpovědi s neprokazatelnou minimální reziduální nemocí, jak vyplynulo ze spojené analýzy několika klinických studií (64).

6.2 Přítomnost extramedulárních ložisek

Již léta je známo, že myelomové buňky, které mají schopnost proliferovat mimo kostní dřeň získaly další adaptivní mechanismy, které jim umožňují poškozovat svého nositele. Takový extramedulární relaps může mít ložisko třeba v gastrointestinálním traktu a způsobit perforaci s masivním krvácením (105).

Extramedulární ložiska jsou spojena se zkrácením očekávané délky života. Pomůže v těchto případech daratumumab? V literatuře lze najít několik článků, které popisují účinnou léčbu myelomového pleurálního výpotku, relabující kožních ložisek myelomu, extramedulárního orbitálního myelomu pomocí kombinace s daratumumabem (106, 107, 108). To jsou však jen popisy případů s dobrým koncem, které se lépe publikují než případy se špatným koncem. Nakonec i sami autoři raději

popisují výsledky léčby s dobrým koncem než neúspěchy se špatným koncem. Proto hodnocení efektu léku pouze z popisů jednotlivých případů může být zavádějící. A tak přesnější analýzy podávají klinické studie či analýzy provedené na základě registru.

První publikací, které rozebírá soubor pouze 43 pacientů léčených monoterapií daratumumabem, zveřejnil Moreno v roce 2022. V souboru 43 pacientů léčených monoterapií daratumumabem pozorovali, že klinický přínos pro pacienty s extramedulárním šířením myelomu a bez extramedulárního šíření myelomu byl 20 % versus 42 %, neboli extramedulární šíření myelomu znamenalo horší léčebnou odpověď. Z pacientů, kteří měli extramedulární šíření myelomu sice 50 %, vykazovalo při léčbě daratumumabem alespoň minimální biochemickou léčebnou odpověď, ale pouze u 20 % došlo k signifikantnímu zmenšení plazmocytomu. Autoři konstatují, že mnohočetný myelom s extramedulárními ložisky reaguje na léčbu daratumumabem signifikantně hůře než mnohočetný myelom bez extramedulárního šíření (109).

Tu samou otázkou zkoumali Jelínek se spoluautory na podstatně větším souboru, kdy byl daratumumab již použit i v kombinaci s dalšími léky. Závěry této velké analýzy České myelomové skupiny jsou podobné jako závěry výše uvedené studie. Přínos daratumumabu pro nemocné s extramedulárním šířením myelomových buněk je podstatně menší než u pacientů bez extramedulárního šíření (110, 111). Podobné výsledky má i analýza Slovenské myelomové skupiny (112). Menší efektivitu léčby daratumumabem při extramedulárních ložiscích ve srovnání s pacienty bez těchto extramedulárních ložisek zaznamenali i další autoři (113, 114).

Mnohočetný myelom může vytvářet i leptomeningeální poškození. Daratumumab má potenciál dosáhnout dostatečnou koncentraci v cerebrospinálním moku a lze jej použít i pro léčbu této formy nemoci obvykle ve spojení s radioterapií (115, 116).

7 Léčba chorob ze *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* daratumumabem

Klinická jednotka *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* byla popsána

autory Mayo Clinic v roce 2018. Této jednotce je věnován samostatný text, který obsahuje velmi obsáhlý výčet jednotek, který ale jistě není zcela kompletní. V následujících letech se jistě objeví názvy další jednotek, anebo se ze současně definovaných jednotek odštěpí jednotky nové. Skupina nemocí nazvaná *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* je definována přítomností nevelké plazmocelulární populace v kostní dřeni, nenaplnující početně morfologická kritéria myelomu, tedy shodně s MGUS, ale na rozdíl od MGUS u této skupiny nemocí dochází k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem.

Existují čtyři nejčastější typy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem:

- ***Monoclonal immunoglobulin deposition disease*** – nemoci způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu či jeho části v různých strukturálních formách. Z této skupiny je nejznámější AL-amyloidóza.
- ***Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*** – poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, které může nabývat různých morfologických forem.
- ***Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance*** – poškození nervů monoklonálním imunoglobulinem.
- ***Monoclonal Gammopathy of Dermatologic (Skin) Significance*** – poškození kůže monoklonálním imunoglobulinem.

Nozologická jednotka *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* – MGCS byla navržena mezinárodním kolektivem autorů, z nichž větší část byla z Mayo Clinic. První definující publikace jsou z roku 2018. Definice *Monoclonal gammopathy of Clinical Significance* byla akceptována Americkou hematologickou společností. V roce 2020 byla jednotce MGCS věnována samostatná kapitola v edukační knize vydávané u příležitosti výročního sjezdu Americké hematologické společnosti. Sepsání této kapitoly se ujala Angela Dispenzieri, pro níž je charakteristické edukačně a didakticky přehledné členění publikací (117). Tato jednotka na rozdíl od MGUS však ještě není akceptována MKN-10 klasifikací a nemá svůj kód, takže vykazování těchto nemocí bude činit problémy.

7.1 Daratumumab u pacientů s AL-amyloidózou

7.1.1 Charakteristika AL-amyloidózy

Patologie definuje amyloid jako patologická depozita, která v elektronovém mikroskopu mají lineární strukturu, která se barví konžskou červení a v polarizovaném světle se zobrazí jako zelené struktury.

Depozita amyloidu mohou být složena z různých molekul, v některých případech jde o hereditární poruchy, manifestující se až v dospělém věku. V jiných případech jde o poruchy získané. V současnosti je známo asi přes 30 typů patologických bílkovin, které se mohou ukládat ve formě amyloidu, ale více než 50% všech pacientů s prokázanými depozity amyloidu má amyloid tvořený lehkými řetězci imunoglobulinů, převážně typu lambda. Podrobnosti o amyloidózách lze nalézt v české literatuře v publikacích Tomáše Píky a jeho týmu dostupné v databázi medvik.cz nebo databázi PubMed. Z hlediska lokalizace lze amyloidózu tvořenou lehkými řetězci dělit na:

- generalizovanou AL-amyloidózu (*light chain amyloidosis AL*), s predilekčním postižením různých orgánů dle tropismu amyloidotvorných lehkých řetězců. Tato forma je častější než lokalizovaná forma této nemoci.
- lokalizovaná AL-amyloidóza, tvořící izolovaná ložiska nejčastěji v ORL oblasti či v plicích. Tuto formu lze léčit operačně i radioterapií, protože je důsledkem lokalizované tvorby těchto amyloidotvorných lehkých řetězců.

Generalizovanou AL-amyloidózu lze dělit z hlediska populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni, tvořících amyloidotvorné lehké řetězce na:

- primární systémovou AL-amyloidózu, u níž populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni nenaplní početně morfologická kritéria mnohočetného myelomu neboli počet plazmocytů je menší než 10%. Pro tuto formu se obecně používá zkráceného termínu AL-amyloidóza.
- mnohočetný myelom s AL-amyloidózou, u této diagnózy počet plazmocytů v kostní dřeni již překročil magickou hranici 10% klonálních plazmocytů a splnil tak počet definující diagnózu mnohočetný myelom.

Mezi primární systémovou AL-amyloidózou neboli AL-amyloidózou a myelomem s amyloidovými depozity je kontinuální přechod. U myelomu s AL amyloidózou většinou nikdy nebývá v kostní dřeni masivní plazmocelulární populace.

K jaké diagnóze u pacienta s depozity amyloidu z lehkých řetězců dospějeme, závisí často od toho, zda provedeme trepanobiopsii, v níž počet plazmocytů může být nad 10%, zatímco v aspirátu rozetřeném na sklíčku bude pod 10%.

Primární systémová AL-amyloidóza ohrožuje člověka poškozením jeho orgánů amyloidovými depozity a toto poškození vede ke smrti pacientů. Proto jsou u pacientů s AL-amyloidózou definovány dva typy odpovědi:

- hematologická (biochemická) léčebná odpověď, která je shodná s hodnocením odpovědi u mnohočetného myelomu,
- orgánová léčebná odpověď – založená na hodnocení funkce amyloidem poškozeného orgánu.

Podmínkou, aby došlo k orgánové léčebné odpovědi, což je cílem každé léčby, je dosažení kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise, *very good partial remission* – VGPR. V případě, kdy se tento typ remise nepodaří dosáhnout, tak poškození orgánů dále pokračuje a bude příčinou úmrtí pacienta.

Takže cílem léčby u AL-amyloidózy je vždy dosažení CR nebo VGPR, jiné odpovědi nejsou pro nemocného zásadním přínosem. V tom je zásadní rozdíl od mnohočetného myelomu. V případě mnohočetného myelomu je někdy dosažena parciální remise, v níž pacienti zůstávají po mnoho let stabilní, jakoby se jejich myelom vrátil zpět do fáze MGUS. Mají sice koncentraci M-Ig vyšší třeba kolem 10 g/l, ale s touto koncentrací jsou mnoho let stabilní, bez jakýkoliv známek aktivity myelomu. Jedna naše pacientka po autologní transplantaci byla 12 let stabilní s uvedenou hodnotou M-Ig. To však neplatí pro pacienty s AL-amyloidózou, při menší odpovědi než VGPR pokračuje zvětšování amyloidových depozit a tato depozita způsobují morbiditu a mortalitu těchto pacientů.

Léčba pacientů s poškozenými orgány AL-amyloidózou je obtížnější, vyžaduje intenzivní podpůrnou léčbu a velmi často hos-

pitalizaci, což je v dnešní době s chronickým nedostatkem volných lůžek problém. První měsíce léčby jsou spojeny s poměrně značnou mortalitou způsobenou obvykle pozdní diagnózou s velkým orgánovým poškozením.

Pokud se však podaří dosáhnout kompletní remise, tak tato léčebná odpověď má podstatně delší trvání než v případech mnohočetného myelomu. Máme pacienty, kteří se dostali do kompletní remise, u nichž v průběhu 10 let sledování nedošlo k recidivě AL-amyloidózy.

Vzhledem k tomu, že u AL-amyloidózy je počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni do 10%, nejsou přítomny žádné další známky myelomu, a přitom organismus je poškozován tvořenými amyloidotvornými lehkými řetězci, tak AL-amyloidóza patří do skupiny chorob *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* a do podskupiny *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease*.

7.1.2 Přínos daratumumabu pro léčbu AL-amyloidózy

Daratumumab je velmi přínosným lékem pro pacienty s AL-amyloidózou ze dvou důvodů:

- daratumumab nemá orgánovou toxicitu, nemá žádné negativní působení na srdce a ledviny, které bývají často u AL amyloidózy poškozeny, a to je jeho výhodná vlastnost, díky níž je ideálním lékem pro nemocné s AL-amyloidózou.
- kombinace daratumumabu a dalších léků dosahují u AL-amyloidózy většího počtu CR a VGPR než jiné léčebné režimy. Dosažení tak hluboké léčebné odpovědi umožňuje, aby reparační procesy organismu opravily tkáň poškozené depozity amyloidu a zlepšily tak jejich funkci, neboli aby došlo k orgánové léčebné odpovědi.

V první retrospektivní multicentrické studii bylo hodnoceno 38 pacientů s AL-amyloidózou léčených daratumumabem. Celkem 35 pacientů dostalo daratumumab jako monoterapii, dva pacienti dostali daratumumab v kombinaci s bortezomibem jeden pacient dostal daratumumab v kombinaci s pomalidomidem. Léčebnou odpověď VGPR či lepší dosáhlo 65% pacientů. Kritéria kompletní remise splnilo 10 (28%) pacientů.

Hlubší odpověď dosáhl daratumumab u pacientů, kteří jej dostali v rámci druhé linie, ve srovnání s pacienty, kteří jej dostali až v rámci třetí linie (118).

Na to navázala prospektivní studie fáze II, která testovala daratumumab na 40 pacientech, u nichž již předcházela alespoň jedna léčebná linie pro AL amyloidózu. V době prvního hodnocení dosáhlo 55 % pacientů hematologické léčebné odpovědi a 47,5 % dosáhlo VGPR anebo CR. Při mediánu sledování 26 měsíců dosáhlo 2leté celkové přežití (OS) 74 % pacientů (119, 120).

Tyto excelentní výsledky iniciovaly vznik randomizované klinické studie fáze III, nazvané ANDROMEDA, jejímž cílem je vyhodnotit podkožní aplikaci daratumumabu s aplikací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu (D-VCd), tedy opět čtyřkombinace u pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou.

Celkem 388 pacientů bylo randomizováno do větve léčebné D-VCd (N = 195) nebo jenom VCd (N = 193). Pacienti se srdečním selháním NYHA IIB až IV nebyli do této studie zařazováni. Při mediánu sledování 11,4 měsíce bylo dosaženo hematologické CR u 53,3 % pacientů v D-VCd rameni a jen 18,1 % ve VCd rameni. Po 6 měsících léčby bylo pozorováno více orgánových léčebných odpovědí ve skupině D-VCd (kardiálních 41,5 % vs. 22,2 % a renálních 53,0 % vs. 23,9 %) ve skupině léčené daratumumabem než ve skupině bez daratumumabu (121–125).

Systémové podání daratumumabu bylo jen u 7,3 %, ostatní dostávali daratumumab podkožně (126) díky schválení agenturou FDG v lednu 2021. V současnosti je daratumumab jediný lék, který má od této agentury schválení pro léčbu AL-amyloidózy, pokud ovšem pacienti nemají závažnou kardiální insuficienci, splňující kritéria NYHA IIB-IV (126).

Německá skupina srovnávala o něco méně intenzivní léčbu než studie ANDROMEDA. V rámci této studie bylo 106 pacientů léčeno kombinací daratumumab a dexametazon (Dd) a 62 kombinací daratumumab bortezomib dexametazon. Dvoukombinace Dd dosáhla 64 % remisi, ale jen 48 % VGPR, která je předpokladem k orgánové léčebné odpovědi. Trojkombinace DVD dosáhla 66 % léčebných odpovědí a 55 % VGPR. Zlepšení funkce srdce

pozorovali u 22 % pacientů léčených Dd a 26 % pacientů léčených DVD. Nefrotický syndrom byl nepříznivým prognostickým faktorem (127).

Dobry léčebný efekt pro nemocné s AL-amyloidózou potvrzují i další studie (128, 129).

V případě, kdy AL-amyloidóza vedla k vychytávání koagulačního faktoru X, byla v průběhu léčby daratumumabem sledována koncentrace faktoru X. V průběhu aplikace daratumumabu docházelo k jeho normalizaci (130). A to včetně amyloidózy s depozity z lehkých i těžkých řetězců (131).

Daratumumab je tedy pro pacienty s AL-amyloidózou velmi vhodným lékem do kombinace s dalšími léky. V případě pacientů s AL-amyloidózou je první výhodou daratumumabu absence jakékoliv orgánové toxicity tohoto léku, která by mohla zhoršit již amyloidem poškozenou funkci orgánů a druhou pak relativně vysoký počet CR a VGPR, které jsou podmínkou pro pozdější orgánové léčebné odpovědi. V současnosti lze považovat režim daratumumab cyklofosamid bortezomib a dexametazon za nejúčinnější režim pro nemocné s AL-amyloidózou.

7.2 Daratumumab u pacientů s jinými typy depozit lehkých řetězců či monoklonálního imunoglobulinu než je AL-amyloid

Light chain deposition disease je po AL-amyloidóze druhou nejčastější nemocí způsobenou ukládáním lehkých řetězců, tentokrát ve formě amorfních hmot. Tato depozita amorfních hmot z lehkých řetězců nejčastěji poškozuji ledviny. Diagnózu v těchto případech nelze stanovit jinak než biopsií ledviny. Dnes se provádí obvykle s pomocí ultrazvukové navigace, ale v literatuře se popisuje i CT-navigovaná biopsie ledvin (132).

Cílem léčby je opět co nejrychlejší potlačení tvorby toxických volných lehkých řetězců, stejně jako u AL-amyloidózy. A léčebné kombinace obsahující daratumumab zde opět excelují, podobně jako při léčbě AL-amyloidózy. Léčba kombinací obsahující daratumumab vede k rychlé eliminaci tvorby toxických volných lehkých řetězců, které se ukládají v amorfní formě v ledvinách. A pokud ledvina nebyla vystavena dlouhou dobu těmto toxickým lehkým řetězcům, tak její reparační schopnosti

zlepší její funkci. V medicínské literatuře je již poměrně hodně publikací, které potvrzují přínos daratumumabu pro léčbu nefropatie s názvem *light chain deposition disease* (133–137).

Do kategorie nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu patří také takzvaná *C3 glomerulopatie asociovaná s monoklonálními imunoglobuliny* stejně jako další nefropatie související s depozity monoklonálního imunoglobulinu. Jde o diagnózy, které bez biopsie ledviny a sofistikého hodnocení získaných vzorků nelze stanovit. A u všech těchto forem nefropatií způsobených depozity monoklonálního imunoglobulinu přinesla léčba obsahující daratumumab rychlý pokles toxického monoklonálního imunoglobulinu a zlepšení funkce ledvin (138–141).

Nejméně častou formou je ukládání imunoglobulinu ve formě krystalických struktur s názvem *crystal storing histiocytosis* nebo též *immunoglobuline storing histiocytosis*. Nejde však o histiocytární onemocnění, ale jen o deponování imunoglobulinů v krystalické struktuře ve fagocytujících histiocytárních buňkách. A opět potlačení tvorby těchto toxických imunoglobulinů léčbou obsahující daratumumab vedl k ústupu této vzácné nemoci, jak popisují autoři tohoto sdělení (142).

7.3 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem – Monoclonal Gammopathy of Renal Significance a daratumumab

Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem má více morfologických forem, jak uvádí dokument vypracovaný mezinárodní výzkumnou skupinou jménem *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*. Tato publikace se věnuje etiopatogenezi a morfologickým obrazům poškozených ledvin (143).

Řecká skupina pro studium mnohočetného myelomu všechny pacienty s poškozením ledvin zahrnula do jedné studie, která obsahuje celkem 25 pacientů, kteří splňovali diagnózu *monoklonální gamapatie renálního významu*. Všechny 25 léčili daratumumabem, který někdy používali jen s glukokortikoidy a někdy v kombinaci s Velcadem (bortezomibem) případně s cyklofosfamidem. Výsledkem léčby bylo dosažení 22 %

kompletních hematologických remisí (CR), 22% velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a 30% parciálních remisí (PR). Celková léčebná odpověď (ORR) byla tedy 74%. U pacientů, kteří dosáhli CR a VGPR, došlo i k následnému zlepšení funkce ledvin (144). Autoři této studie proto doporučují daratumumab v kombinaci pro všechny morfologické typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem.

7.4 Poškození nervů monoklonálním imunoglobulinem – *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* a daratumumab

Tato podskupina poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem je obtížně diagnostikovatelná, a tak je pravděpodobné, že tento typ poškození u nás často uniká správné diagnóze a léčbě. Autoři, kteří ve svých publikacích specifikují jednotlivé formy, používají vyšetření, která nejsou běžně dostupná, jak například uvádí citovaná práce (145).

Nejznámější z onemocnění patřících do skupiny *Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance* patří nesporně POEMS syndrom. S touto diagnózou se setkávají hematologové ze všech větších center. Léčba POEMS syndromu byla dle publikací i dle vlastních zkušeností obvykle ne zcela uspokojivá a nevedla k odstranění všech potíží nemocných. Léčba daratumumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem se dle publikovaných zpráv osvědčila (146–149).

A protože POEMS syndrom má některé znaky společné s Castlemanovou nemocí, přesná hranice mezi POEMS syndromem a Castlemanovou nemocí, jejíž idiopatická forma nemá známou etiologii, nemůže být jasně definována. A proto byla léčba daratumumabem v kombinaci s lenalidomidem použita také u této formy Castlemanovy nemoci a bylo dosaženo léčebné odpovědi (150).

7.5 Další choroby, patřící do skupiny monoklonální gamapatie klinického významu, u nichž již přinesl daratumumab pozitivní výsledky

7.5.1 Získaná Willebrandova choroba

Zde jen připomeneme, že koagulační porucha jménem Willebrandova choroba,

může být vrozená a může být také indukovaná monoklonálním imunoglobulinem. V případech této získané poruchy je opět zásadní rychle eliminovat monoklonální imunoglobulin, a tím odstranit koagulační poruchu. V literatuře je již několik publikací, prokazujících efekt daratumumabu v kombinaci s dalšími léky právě v této indikaci (151–153).

7.5.2 Získaná hemofilie, u níž monoklonálního imunoglobulin byl inhibitelem faktoru VIII

Monoklonální imunoglobulin však může být příčinou také získané hemofilie. V citovaném případě se náhle u pacienta objevil obrovský hematoma s poklesem koncentrace hemoglobinu. Běžné koagulační vyšetření prokázalo prodlouženou hodnotu APPT, další podrobnější vyšetření pak prokázalo pokles faktoru VIII pod 1 % náležité hodnoty a další vyšetření prokázalo inhibitor faktoru VIII, kterým byl monoklonální imunoglobulin. Léčba daratumumabem v kombinaci bortezomibem cyklofosfamidem a dexametazonem vedla k vymizení monoklonálního imunoglobulinu a normalizaci koagulace (154).

7.5.3 Paraneoplastická aortitida a TEMPI syndrom

Že by myelom mohl indukovat paraneoplastickou aortitidu, není příliš známo, ale i takový případ byl publikován a daratumumab měl pozitivní efekt (155).

TEMPI je akronym pro slova: **t**eleangiectázie, **e**rytrocytóza při zvýšené hladině erytropoetinu, **m**onoklonální gamapatie, **p**erinefritická kolekce tekutiny a **i**ntrapulmonální shunting. Je to relativně nově definovaný syndrom, který patří také do skupiny *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance*. Díky své vzácnosti a komplexnosti projevu je jeho diagnóza obtížná a zatím jsme se s ním u našich pacientů nesetkali. Poslední komplexní pohled na tuto jednotku vyšel v roce 2022 a je volně dostupný na PubMed a v této publikaci je i shrnutí dostupných informací o léčbě (156).

A opět i zde je několik publikací potvrzujících přínos léčby daratumumabem pro tuto vzácnou jednotku (157–159).

8 Přínos daratumumabu pro léčbu autoimunitních chorob

Daratumumab vede k destrukci nejen myelomových plazmocytů, ale destruuje také plazmocyty, které nejsou maligní. Na jedné straně tak způsobuje pokles imunoglobulinů, a tedy prohlubuje imunitní deficit, na druhé straně však může potlačovat autoimunitní choroby. Výzkum přínosu daratumumabu v této indikaci je zřejmě teprve v počátcích. Dle počtu publikací byl nejvíce testován právě u hematologických autoimunitních chorob.

První práce, které popisují mizení autoprotilátek, probíhaly u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří měli mimo monoklonálního imunoglobulinu přítomny další autoprotilátky. Jejich koncentrace v průběhu léčby mnohočetného myelomu výrazně klesaly. Tato zkušenost iniciovala testování daratumumabu u autoimunitních chorob (160).

Daratumumab byl úspěšný v případně rezistentních forem autoimunitních hemolytických anémií. A to jak hemolytických anémií vzniklých nově bez souvislosti s další krevní nemocí, případně u získaných imunitních trombocytopenií (161–167). A v jednom případě také u *Pure Red Cell Aplasia* (168).

Daratumumab tedy představuje rezervní lék pro pacienty s uvedenými hematologickými autoimunitami, které nereagují dostatečně na klasickou, v současnosti doporučovanou léčbu.

8.1 Nemoc chladových aglutininů (*Cold Agglutinin Disease*)

Nemoc chladových aglutininů bývá také obvykle spojena s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM. Daratumumab byl použit v případech, kdy klasická léčba nedosahovala dostačující léčebné odpovědi a pozitivním překvapením byla léčebná odpověď po této léčbě (169, 170). Pokud tyto popisy případů potvrdí v budoucnu i další pozitivní zkušenosti, tak zde bude další léčebná alternativa.

8.2 *Pure Red Cell Aplasia* po alogenní transplantaci kostní dřeně

Spousta autorů popisuje použití daratumumabu u alogenně transplantovaných pacientů, u nichž autoprotilátky způsobující hemolytickou anémii. Počet publikovaných případů je opravdu úctyhodný, takže tuto

indikaci lze považovat za dostatečně prověřenou a efektivní (171–179).

8.3 Úspěchy daratumumabu u nehematologických autoimunitních chorob

Zatímco u hematologických autoimunitních chorob je již hodně publikací potvrzujících přínos daratumumabu, tak v oblasti nehematologické se s testováním daratumumabu u autoimunitních chorob teprve začíná. Publikací o léčbě revmatoidní artritidy a systémového lupus, je zatím málo, ale zřejmě se i jeho přínos u těchto chorob bude dále zkoumat (180–183).

Scheibe se spoluautory popisuje použití daratumumabu pro léčbu neurologických autoimunitních chorob (autoimunitní encefalitidy, $n = 5$; neurofascin antibody-associated, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy asociovanou sporadickou pozdě nastupující nemalínovou myopatií (*nemaline myopathy*) s protilátkami proti neurofascinu, $n = 1$; séronegativní myastenii gravis, $n = 1$).

Daratumumab v těchto případech snížil koncentrace autoreaktivních imunoglobulinů v séru. Autoři své výsledky považují za zdůvodnění dalšího testování daratumumabu u neurologických autoimunitních chorob (184).

U autoimunitních encefalitid jej však již testovalo více autorů (185–187) s pozitivními výsledky.

Daratumumab je testován také u nefrologických autoimunitních chorob. Několik pracovišť použilo kombinovanou léčbu dvěma monoklonálními protilátkami pro léčbu nefrotického syndromu, ale to jsou zatím první experimentální vlaštovky, stejně jako použití u rezistentní membránové nefropatie. Zcela výjimečné bylo úspěšné použití daratumumabu při protilátkami mediované rejekci alograftu. Tedy i v transplantační medicíně (188–191).

Závěrem lze shrnout, že daratumumab se testuje u nehematologických autoimunitních krevních chorob, v jednotlivých případech byly publikovány pozitivní závěry. Pro definitivní názor na přínos daratumumabu pro citované autoimunity bude ale zapotřebí více zkušeností. Zatím lze jeho použití v těchto indikacích hodnotit slovem nadějně.

9 Přínos daratumumabu pro léčbu jiných krevních nemocí

Vyčerpávající přehled publikovaných zkušeností, většinou v popisu případů a malých sérií pacientů, je uveden v přehledových publikacích *Daratumumab new indications revolving around of targets* (162) a *Daratumumab: Beyond Multiple Myeloma* (182). Z velkého výčtu dalších nemocí, u nichž byl léčebný účinek daratumumabu testován, jsme vybrali následující choroby, u nichž již bylo zveřejněno více pozitivních zkušeností.

9.1 Plazmocytární leukemie

Plazmocytární byla dříve definována přítomností $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi. Nové kritérium této nemoci zveřejnila mezinárodní pracovní skupina *International Myeloma Working Group* koncem roku 2021 a dle těchto kritérií se o plazmocelulární leukemii jedná v případech, u nichž je v periferní krvi $\geq 5\%$ plazmocytů (193). Změna byla provedena na základě pozorování podobně nepříznivého průběhu choroby u nemocných ≥ 5 plazmocytů v periferní krvi stejně jako u nemocných s $\geq 20\%$ plazmocytů v periferní krvi (194–195). Uvedená změna klasifikace vyžaduje i velkou pozornost při hodnocení krevních nátěrů (196).

Cirkulující plazmocyty si zachovávají na svém povrchu antigen CD38, a proto jsou nyní pro tuto prognosticky nepříznivou chorobu doporučovány kombinace s antiCD38 monoklonální protilátkou. Účinnost daratumumabu v indikaci plazmocytární leukemie popsalo již více pracovních skupin (197–201). Vzhledem k zácnosti této diagnózy by se velmi obtížně organizovala randomizovaná klinická studie, a tak rozhodnutí, zda u konkrétního pacienta s plazmocelulární leukemií podat daratumumab, se bude odvíjet od publikovaných zkušeností s touto léčbou u jednotlivých nemocných či malých skupin pacientů.

9.2 Plazmablastický lymfom

Jde o vzácnou, ale velmi agresivní chorobu, která se dle klasifikace krevních nemocí řadí do skupiny nehodgkinských lymfomů. Plazmablastický lymfom vzniká z buněk postgerminálního centra, které nesou četné charakteristiky plně diferencované plazmatické buňky. Klasický fenotyp plazmablastické buňky nemá znaky B buněk (CD19, CD20

a PAX-5), ale nese plazmatické markery: antigen CD138 a *multiple myeloma oncogene 1* (MUM-1). Protože plazmablastické buňky univerzálně exprimují antigen CD38, tak zde byla testována kombinovaná léčba obsahující daratumumab. Dle publikovaných výsledků bylo dosaženo často kompletní remise i když léčba byla komplikována cytopenií (202–205).

9.3 Neoplazie z plazmocytických dendritických buněk

Jde o extrémně vzácnou neoplazii, za posledních 30 let naší myelomové ambulance jsme se touto jednotkou nesetkali. Ale také exprimuje antigen CD38 a pacient s touto jednotkou byl s úspěchem léčen daratumumabem (206).

9.4 Waldenströmová makroglobulinemie

Se zvědavostí jsme očekávali výsledky testování daratumumabu u Waldenströmovy makroglobulinemie. Antigen CD38 se nachází také na lymfoplazmocytárních buňkách Waldenströmovy makroglobulinemie, takže teoretické předpoklady úspěchu zde byly (207). V roce 2018 byla zahájena první studie testující daratumumab v monoterapii u Waldenströmovy makroglobulinemie, do níž bylo zařazeno jen 13 pacientů. Efekt se však dostavil pouze u malé části léčených a nebyl nikterak výrazný. Nejlepší léčebné odpovědi typu PR bylo dosaženo pouze u 2 nemocných, 1 nemocný měl malou léčebnou odpověď a u tří došlo ke stabilizaci nemoci. Zbýlých 7 pacientů na léčbě progredovalo. Takže hodnota ORR v této studii byla pouze 23 % a *major response rate* jen 15 %. Takže tato klinická studie nenaplnila očekávání, které vyplynulo z předchozích experimentálních prací (208). Pro pacienty s Waldenströmovou chorobou existuje dnes již hodně účinných léků a daratumumab zřejmě mezi ně patřit nebude.

9.5 Jiné lymfomy

Několik publikací se zabývalo preklinickým hodnocením možnosti podání daratumumabu pacientům s nehodgkinskými lymfomy (209–211). V rámci studie klinické fáze 2 bylo testováno 15 pacientů s difúzním velkobuňčným B lymfomem (DLBCL), 16 pacientů s folikulárním lymfomem (FL) a 5 pacientů

s lymfomem pláštěvé zóny (*mantle cell lymphoma* – MCL). Celková léčebná odpověď byla jen 6,7 % u pacientů s DLBCL, ve skupině pacientů s FL 12,5 % a žádná hodnotitelná odpověď u pacientů s MCL.

Takže daratumumab, na rozdíl od výše uvedených chorob, nepředstavuje pro pacienty s ne Hodgkinskými lymfomy průlomovou terapii (212).

Diskutován je efekt daratumumabu u primárního *effusions lymphoma*. Primární *effusions lymphoma* je velmi vzácnou entitou a nelehce léčitelnou. A tak se intenzivně hledají úspěšnější léčebné postupy, které by podstatně zlepšily osud těchto nemocných. Dle experimentálních prací by měl daratumumab naděti na úspěch, ale zatím chybí klinické zkušenosti (213, 214).

První testy proběhly u některých T lymfomů, některá pozorování jsou sice s pozitivními závěry, ale zatím nelze vynést definitivní soud o přínosu daratumumabu v této oblasti. Podání daratumumabu pacientům s T lymfomy lze hodnotit stále jako experimentální léčbu (215, 216).

10 Vlastní zkušenost s léčbou daratumumabem

V letech 2018–2021 jsme na Interní hematologická a onkologická klinice v Brně léčili celkem 74 pacientů kombinací daratumumab, Revlimid (lenalidomid) a dexametazon (DRD). Medián sledování od stanovení diagnózy je 2,7 let, medián sledování od zahájení terapie DRD je 13,7 měsíců, medián věku nemocných při první aplikaci daratumumabu 65 let. Léčba probíhala ve standardním dávkování dle SPC do progresu MM. Výsledky byly předneseny prof. Martou Krejčí na Olomouckých hematologických dnech v roce 2022. Z její podrobné práce jsme pro charakterizování našeho souboru vybrali několik informativních údajů. Počet léčebných odpovědí dosažených na našem pracovišti ilustruje graf 5.4. Celkovou léčebnou odpověď (*overall response rate*) dosáhlo 91,2 % léčených a VGPR dosáhlo 73 % léčených, což je jistě skvělá účinnost. Dosažené bezpříznakové přežití (*progression free survival*) po 24 měsících bylo 58 % (graf 5.5) a dosažené dvouleté celkové přežití v našem souboru činilo 77 % (graf 5.6).

Tyto výsledky jsou z našeho úhlu pohledu pozitivní, protože se jednalo o poměrně hod-

ně předléčené pacienty, jimž jsme již neměli co jiného nabídnout.

Výsledky léčby samozřejmě souvisí na některých dalších okolnostech, čím lepší celkový stav pacienta (*performance status*), tím lepší výsledky, jak ilustruje graf 5.7. Zvýšená hodnota LD je obecným nepříznivým prognostickým znakem většiny maligních onemocnění, a tak tomu bylo i v našem souboru pacientů, jak ilustruje graf 5.8. Současně dostupná podkožní forma tuto účinnou léčbu výrazně zpřístupní, protože urychlí průchod pacientů naším stacionářem. Léčba daratumumabem tedy velmi

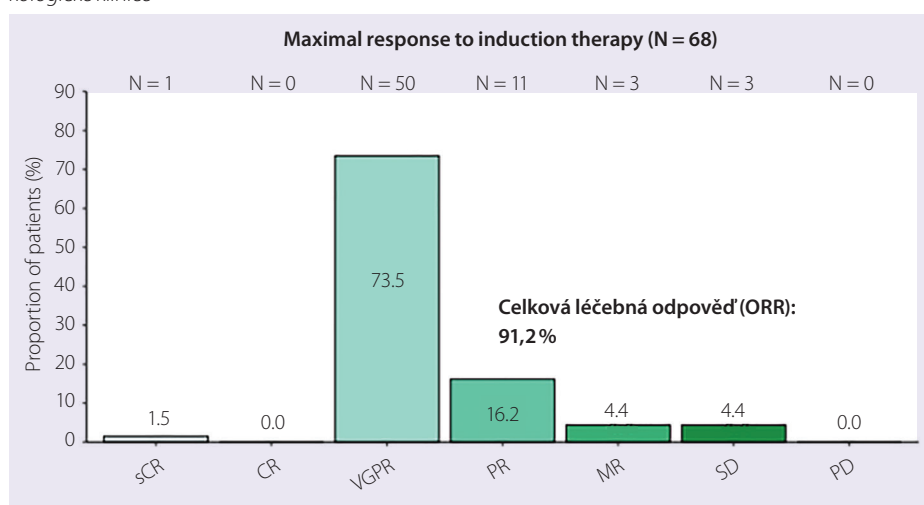
příznivě ovlivnila výsledky léčby. Výhodou tohoto léku je, že vyjma nezávažných poinfuzních reakcí po prvním podání jsme nepozorovali u našich pacientů žádné jiné závažnější (grade III a grade IV) nežádoucí účinky.

11 Poznámky ke klinickému použití daratumumabu

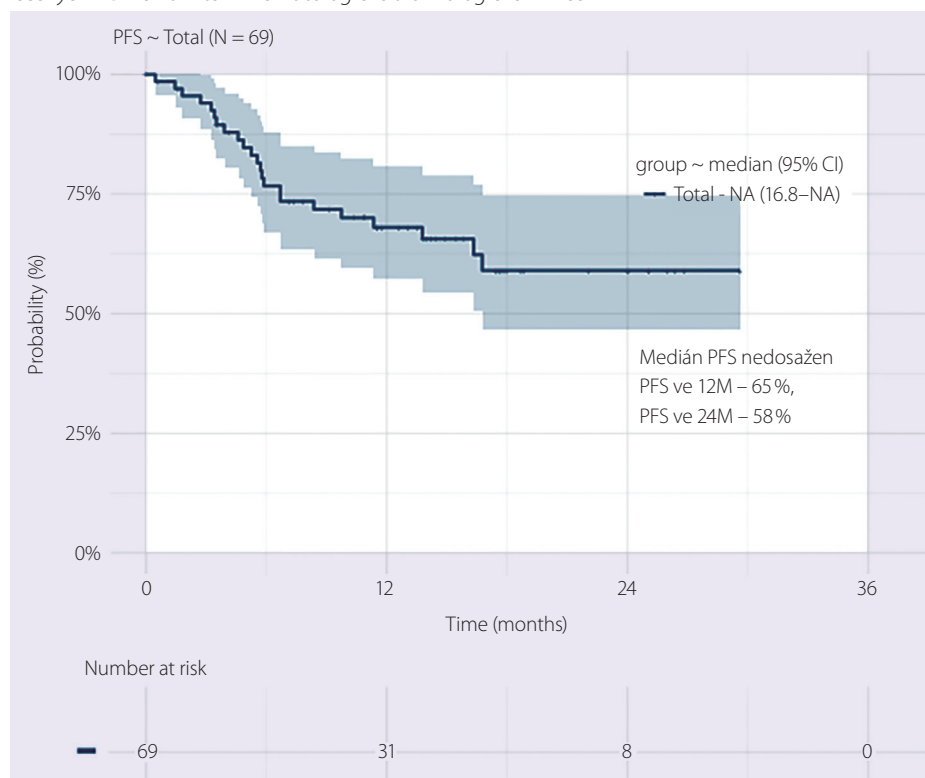
11.1 Stanovení krevní skupiny

Již od prvních klinických zkoušek bylo jasné, že daratumumab interferuje s nepřímým anti-globulinovým testem. Daratumumab se váže

Graf 5.4 Léčebné odpovědi po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



Graf 5.5 Délka bezpříznakového přežití (*progression free survival* – PFS) po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

PŘEHLED PŘÍNOHU DARATUMUMABU PRO LÉČBU VŠECH MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, ALE I DALŠÍCH NEMOCÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU 74 PACIENTŮ DARATUMUMABEM, LENALIDOMIDEM A DEXAMETAZONEM

na antigen CD38, který je přítomný na erytrocytech a způsobuje falešnou pozitivitu, neindukuje však aglutinaci pacientových erytrocytů. Vazba daratumumabu na erytrocyty přetrvává po 2–6 měsících od poslední infuze daratumumabu. Přítomnost daratumumabu může komplikovat detekci i dalších antigenů. Proto je důležité, aby transfúzní stanice byly informovány o tom, že se jedná o pacienta, který dostával daratumumab. S upravenými metodami detekce krevních skupin je však možné provést ABO a Rh typizaci erytrocytů. Důležité je, že daratumumab nezpůsobuje hemolýzu, ačkoliv se váže na pacientovy erytrocyty. Drobný úbytek erytrocytů po infuzi daratumumabem se vysvětluje zadržením některých erytrocytů s navázaným daratumumabem ve slezině (217–221).

11.2 Daratumumab interferuje se stanovením monoklonálního imunoglobulinu

Léčebná odpověď se u mnohočetného myelomu hodnotí dle koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru a v moči. U pacientů s IgG typem mnohočetného myelomu může interferovat se stanovením monoklonálního imunoglobulinu typu IgG.

Proto v případě mnohočetného myelomu typu IgG je třeba používat speciální laboratorní metody. Tyto testy používají protilátky proti daratumumabu, které umožní pak již přesné stanovení monoklonálního imunoglobulinu (222–225).

12 Nežádoucí účinky spojené s léčebnými schématy obsahujícími daratumumab

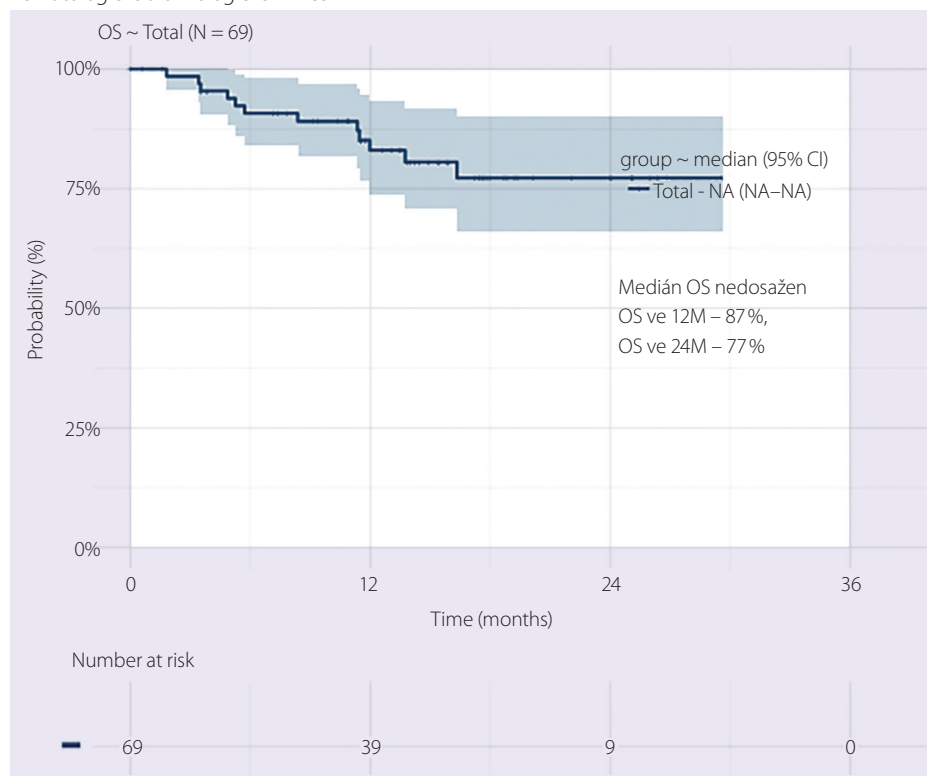
12.1 Infuzní reakce případně reakce na podkožní daratumumab

Daratumumab je dobře tolerovaným lékem bez dlouhodobých závažných nežádoucích účinků, ale nic na světě není jen pozitivní, vše má i své stinné stránky. A tou jsou poinfuzní reakce, které postihují 42–71 % pacientů.

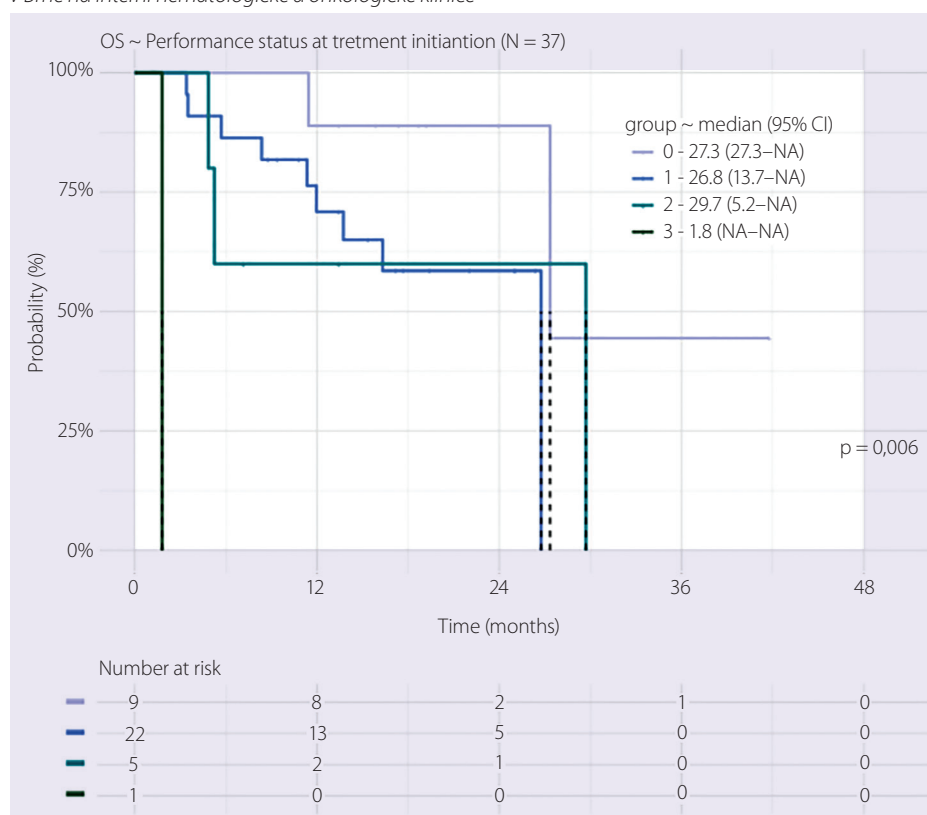
Většina reakcí se objeví v průběhu první infuze. Poinfuzní reakce může způsobit pocity ucpaného nosu, pocity dráždivosti ke kašli, dušnost, zimnici a zvracení.

Proto první infuze daratumumabu musí kapat velmi dlouho. Medián trvání první in-

Graf 5.6 Délka celkového přežití (overall survival – OS) po režimu DRD u pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



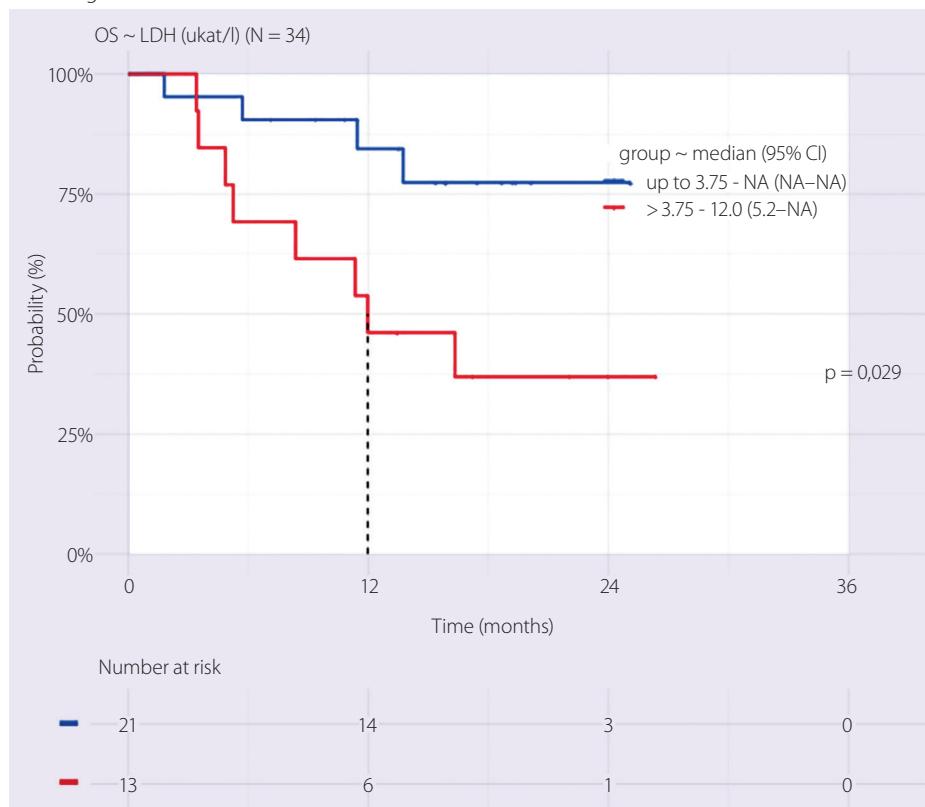
Graf 5.7 Vliv celkové fyzické zdatnosti hodnocení dle ECOG stupnice a její vliv na přežití pacientů léčených v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice



fuze byl v klinických studiích kolem 7 hodin. A první infuze se podává naředěná do 1 000 ml infuzního roztoku. Druhá a další infuze se podávají naředěné do 500 ml infuzního roztoku

a jejich podání trvá již kratší dobu mezi 3–4 hodinami (226–229).

Dle vlastních zkušeností můžete konstatovat, že v případech, kdy se podařilo pacienta

Graf 5.8 Hodnota LDH a její vliv na OS u pacientů léčených režimem DRD v Brně na Interní hematologické a onkologické klinice

na první infuzi hospitalizovat a infuze byla pro jistotu podána infuzní pumpou na 12 hodin, lékaři na oddělení konstatovali, že proběhla bez reakce. Pokud se pacienta na první infuzi nepodařilo přijmout a tak probíhala na stacionáři, kde je nutno se vejít do pracovní doby, takže nelze nastavit pumpu na 12 hodin, tak se reakce dostavovaly i přes podání doporučení premedikace.

Podkožní forma daratumumabu byla vyvinula s cílem snížit tento problém. Očekávalo se, že pomalejší vstřebávání sníží intenzitu reakce. Jak již je uvedeno v odstavci o farmakokinetice, bylo zjištěno, že dávka 1 800 mg dosahuje podobných plazmatických koncentrací jako nitrožilní dávka.

Počet reakcí po podkožním podání byl podstatně nižší, jen 12%, po nitrožilní aplikaci se počet reakcí pohybuje v rozmezí 42–77%. Klinická studie COLUMBA si kladla za cíl zjistit, zda obě formy jsou stejně účinné. Celkem bylo v rámci této studie randomizováno 522 pacientů s rezistentním či refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni buď podkožní formou (n = 263) nebo nitrožilní formou (n = 259) daratumumabem. Při mediánu sledování 7,5 měsíce ORR byly průměrné koncentrace

podobné. Počet léčebných odpovědí (ORR) činil u pacientů léčených podkožní formou 41 % oproti 37 % při použití nitrožilní cesty podání. Počet reakcí na podání byl signifikantně nižší ve skupině dostávající daratumumab podkožně, 13 % oproti 34 % u pacientů léčených nitrožilně. V obou ramenech se reakce vyskytly ihned při podání či krátce po podání. Nicméně medián intervalu do vzniku reakce byl při podkožním podání 3,4 hodiny od zahájení aplikace, zatímco při nitrožilní formě to bylo jen 1,5 hodiny od zahájení aplikace. Pouze jeden pacient s podkožní formou podávání a tři pacienti s nitrožilní formou podání měli reakci při druhém a dalším podání. Počet lokálních reakcí byl nízký pouze 7 % (230, 231).

Na základě těchto klinických údajů byl podkožní daratumumab schválen úřadem FDA v květnu roku 2020. A následně bylo schváleno podávání podkožního daratumumabu v rámci kombinací. V ČR je v létě 2022 podkožní daratumumab hrazen pouze v kombinaci s lenalidomidem, v jiných kombinacích se má používat nitrožilní daratumumab. Toto pravidlo však nemá medicínské zdůvodnění. Z medicínského hlediska, když jsou účinné obě formy, tak by mělo být na volbě lékaře,

jakou formu považuje pro svého pacienta za optimální.

12.2 Infekční komplikace

V životě platí princip reciprocity neboli to, co je pozitivní, má také svoji negativní stránku, neboli za vše se v životě platí. Léčba daratumumabem mimo problémy spojené s prvním nitrožilním případně podkožním podáním má jako dominující nežádoucí účinek oslabení imunitní obrany pacienta s myelomem a v důsledku toho častější infekce. V prvních klinických studiích (Dimopoulos et al., 2016; Palumbo et al., 2016; Mateos et al., 2018; Facon et al., 2019; Moreau et al., 2019; Dimopoulos et al., 2020; Mateos et al., 2020; Dimopoulos et al., 2021) byly závažné infekce grade ≥ 3 zaznamenány u 25,7 % pacientů léčených daratumumabem a u 19 % bez daratumumabu. Pneumonie byla zaznamenána u 9,3 % pacientů léčených daratumumabem a u 5,7 % pacientů bez daratumumabu. Johnsrud v roce 2019 publikoval retrospektivní, *real-world* studii, která hodnotila infekční komplikace po kombinovaných režimech obsahujících daratumumab. V souboru 171 pacientů popsal 36,5 % infekčních komplikací, z nichž 40 % bylo bakteriálních, 60 % virových a v 5 % se jednalo o horečku nejasného původu, ve 3 % šlo o fungální a parazitické infekce. Reaktivace infekce varicela zoster činila 2–5 % (232).

Infekcím souvisejícím s léčbou daratumumabem se věnoval i úřad FDA, celkem znamenal 7 125 komplikací, z nichž 195 bylo oportunních infekcí. Počet těchto oportunních infekcí v absolutních číslech v procentech byl následující: nečastější byl herpes zoster (n = 49, 25 %), následovaný CMV reaktivací (n = 43, 22 %), progresivní multifokální leukoencefalopatií (n = 35, 17,9 %), infekce pneumocystis jiroveci (n = 34, 17,4 %), bronchopulmonální aspergilóza (n = 16, 8,2 %), reaktivace hepatitidy B (n = 13, 6,7 %), tuberkulóza (n = 5, 2,5 %) (233).

Daratumumab oslabuje nejen protilátkovou antibakteriální imunitu, ale svým komplexním zásahem do imunity také snižuje aktivitu protivirové obrany, jak dokládají laboratorní analýzy (234).

Reaktivace virových infekcí je závažným problémem, a tak se mu věnují i četné popisy případů (235–237). Poměrně zvláštní komplikací je aseptická meningitis (238).

Pozor na podání daratumumabu u pacientů se vstupně nízkým počtem neutrofilů. Tato situace je velmi vzácná, ale v jednom takovém případě po měla tato situace po podání daratumumabu relativně dlouhé trvání (239).

12.2.1 Profylaxe bakteriálních infekcí při léčbě daratumumabem

Italská skupina pro studium mnohočetného myelomu v roce 2022 zveřejnila své doporučení, jak čelit infekcím při léčbě daratumumabem (240). Italové doporučují fluorochinolonovou profylaxi po dobu prvních 3 až 4 cyklů (měsíců), kdy je nejvyšší riziko infekce. Z jiného pohledu to jistě znamená nárůst rezistencí na fluorochinolony ztrátu jejich účinnosti, takže mikrobiologové z tohoto doporučení jistě nadšení nebudou.

Musíme zdůraznit, že na toto doporučení lze nahlížet z více úhlů pohledu. Zásadní otázkou je, jaké zastáváme stanovisko přeneseně, zda potřeby jednoho mravence mají větší důležitost než potřeba celého mraveniště, v lidské společnosti pak, zda potřeby a zájmy malých menšin mají přednost před potřebami a zájmy většiny (celku). Pokud se na to díváme z pozice upřednostňující potřeby menšiny před potřebami většiny, tak je fluorochinolonová profylaxe akceptovatelná. Pokud nahlížíme z pohledu, že potřeba většiny má přednost před potřebou menšiny, pak je fluorochinolonová profylaxe otázkou, protože má své negativní dopady: vznik rezistentních kmenů a ztrátu účinnosti fluorochinolonů při akutní infekci. Proto našim pacientům fluorochinolonovou profylaxi nepodáváme, vyjma některých klinických studií, v nichž je obligátní.

12.2.2 Profylaxe pneumocystové infekce

Za standardní se považuje podávání profylaxe infekce *Pneumocystis jirovecii*, a to po celou dobu léčby. Lékem volby je trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol, Sumetrolim). Na rozdíl od našich zvyklostí italští hematologové doporučují dávku 160/800 mg 2× až 3× týdně, alternativy jsou pak aerosol s pentamidinem (300 mg 1× měsíčně), dapson (50 mg 2× denně anebo atovaquone (1 500 mg/den). Tolik italské doporučení pneumocystové profylaxe (240). Starší doporučení však uvádějí nižší dávky trimetoprim-sulfamethoxazolu:

80/400 mg denně, případně 160/800 mg 3× týdně pro dospělé pacienty s normální funkcí ledvin (241, 242).

12.2.3 Profylaxe pásového oparu

Další profylaxe se týká infekce herpes zoster. Na prvním místě doporučují preventivní vakcinaci proti herpes zoster rekombinantním VZV glykoproteinovou E vakcínou (Zostavax), dvě dávky v intervalu 2–6 měsíců pro všechny pacienty před a při léčbě daratumumabem.

Pokud se neprovede očkování, je doporučována profylaxe acyklovirem, která by se měla zahájit týden před podáním daratumumabu a pokračovat v ní ale jen v prvních třech měsících, nikoliv do ukončení léčby. V případech, kdy pacienti podstoupili očkování proti této infekci, perorální profylaxe není nutná (240).

Doporučené dávky acykloviru jsou vyšší, než používáme u nás. Italové doporučují od 3× 200 mg denně, případně až 2× 800 mg denně. Co se týká dávek acykloviru, nutno říci, že v odborné literatuře se uvádí od 200 do 800 mg denně, takže není jasné, jakou dávku acykloviru považovat za optimální (243–245).

Při intoleranci acykloviru se doporučuje podání valgancicloviru v dávce 1× až 3× denně 500 mg.

12.2.4 Úprava dávek protimyelomových léků u pacientů s opakovanými infekcemi

V případě plánování léčby daratumumabem u pacienta se závažnými infekcemi se nedoporučuje redukce daratumumabu, ale spíše dalších protimyelomových léků (IMiDů) (240). Pacientům léčeným daratumumabem se doporučuje pít pouze pasterizované mléko, jíst maso jen tepelně upravené a zeleninu také dobře umytou.

12.2.5 Profylaktické očkování před zahájením léčby

Očkovat se má při stanovení diagnózy před zahájením léčby. Zdůrazňuji očkování proti infekci koronavirem, ale již dříve se doporučovalo očkovat každoročně proti chřipce (240). V ČR je očkování proti chřipce v indikovaných případech hrazeno v každém věku pacienta ze zdravotního pojištění (například vakcína Vaxigrip), a také je v ČR hrazeno pro

indikované nemocné jednorázové očkování proti pneumokokům (vakcína Prevenar 13).

12.2.6 Laboratorní skrínink latentních infekcí

Před zahájením aplikace daratumumabu by měly být známy výsledky vyšetření HIV a hepatitidy B a C, obvykle v rozsahu HBsAg, anti-HBc a anti-HBs a doplnění viremie HBV DNA, pokud je HBsAg nebo anti-HBc pozitivní.

Přítomnost hepatitidy C vyšetřit stanovením protilátek HCV. Pokud by vyšly pozitivní, tak stanovením viremie HCV RNA. U pacientů s přítomnými protilátkami anti HCV, ale bez klinicky manifestní C-hepatitidy není daratumumab kontraindikován, ale je třeba sledovat jaterní enzymy a monitorovat HCV-RNA v průběhu léčby.

Na rozdíl od hepatitid, není nutné skrínovat CMV infekci, ale pokud se objeví nejasná horečka, zvýšené jaterní enzymy anebo perzistentní cytopenie, což může být způsobeno CMV reaktivací, je třeba vyšetřit CMV viremii. Zvláště při léčbě pacientů v pokročilých fázích nemoci je nutno myslet na možnost CMV infekce a u nejasných teplot sledovat i CMV viremii (240, 247). Pokud je to symptomatická viremie, je pak nutné přerušit léčbu.

Reaktivace tuberkulózy je zatím výjimečná, protože její přítomnost v populaci je výjimečná. A ale na reaktivaci TBC nutno myslet (240).

Italští odborníci doporučují u hospitalizovaných dělat skrínink rezistentních bakterií ve stolici (240).

Dále upozorňují kliniky na možnost listeriózy, zvláště pokud se objeví gastroenteritida, nevysvětlitelná sepsa, či neurologické problémy (240, 246).

V případě, že pacient léčený daratumumabem onemocní infekcí koronavirem – tak se má postupovat dle doporučení European Myeloma Network (248).

12.3 Podání při závažném selhání ledvin je možné

Registrační studie měly závažné poškození ledvin jako vylučovací kritérium. V literatuře je ale dost publikací, které hodnotí podávání daratumumabu pacientům se závažným poškozením ledvin. Z komplikací při závažném renálním selhání uvádí možné převodnění,

což ale obejde jeho podání formou podkožní injekce. Selhání ledvin s retencí dusíkatých látek, ani závislost na dialýze není kontraindikací léčby daratumumabem (249–251).

12.4 Velmi vzácné komplikace při léčbě daratumumabem

A k výjimečným patří také citované oční komplikace, zvýšení nitroočního tlaku, což může mít více příčin. Jde ale o výjimečné komplikace (252–254). Pokud si pacient léčený daratumumabem stěžuje na zhoršení zraku, bolesti oka, či zánětlivé změny v oblasti oka, měli bychom jej poslat na odborné vyšetření k očnímu specialistovi a požadovat i změření nitroočního tlaku.

13 Mechanismy rezistence

I přes výborné výsledky léčby daratumumabem u většiny pacientů, u některých nemocných zjišťujeme, že očekávané potlačení nemoci se nedostavuje. Příčin je více. V některých případech byla zjištěna nižší exprese CD38 na buňkách, který může být od počátku či rozvine se

v průběhu léčby. Bylo však prokázáno, že snížená exprese CD38 může být jen přechodná a po 3–6 měsících od podání infuze daratumumabu se opět navrácí. A ke stejnému jevu může dojít i na dalších buňkách, které exprimují CD 38, takže to třeba může ovlivnit destrukci myelomových buněk v rámci ADCC reakce. Také intenzita na protilátkách závislé celulózní fagocytózy (ADCP) může poklesnout vlivem zvýšené exprese CD47 anebo CD47 může být již primárně ve zvýšené míře exprimován na myelomových buňkách a tím brzdí jejich fagocytózu (255–260).

14 Závěr

Daratumumab je v roce 2022 dominantně využíván jako monoklonální protilátka zaměřená proti plazmatickým buňkám. Je přínosná pro pacienty s mnohočetným myelomem neohledně na cytogenetické změny přítomné v těchto buňkách v době zahájení léčby, v kombinaci s dalšími léky je účinnější než v monoterapii (261–263).

Lék je ale také vysoce účinný u všech chorob spadajících do skupiny monoklonální

gamapatie klinického významu, což je skupina nemocí, které má v kostní dřeni nevelkou plazmocelulární infiltraci, která nemá obvykle tendenci k agresivnímu růstu, ale produkováný monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce poškozují organismus člověka. Nejznámějším zástupcem z této skupiny nemocí je AL-amyloidóza, u níž byl přínos prokázán klinickými studiemi. Ostatní choroby z této skupiny jsou vzácnější a tak jsou zatím dostupné průkazy účinnosti daratumumabu pouze formou popisů případů.

A další indikací daratumumabu se začínají jevit autoimunitní choroby, jak vysvítá u popisů případů a malých souborů pacientů. Z přehledu současné literatury vyplývá, že daratumumab bude mít jistě v budoucnu širší spektrum použití, nejen mnohočetný myelom.

Publikace byla vytvořena

na podporu těchto aktivit:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

- Manjulika D, Vavřina M. Kombinace s daratumumabem prodlužuje přežití u myelomu. *Lancet Oncology* (České vyd.). 2016;15(4):292.
- Fabiánová J. Daratumumab v monoterapii pacientů s relabujícími či refrakterním mnohočetným myelomem – poolovaná analýza. *Farmakoterapie*. 2017;13(2):243–245.
- Hájek R. Léčba mnohočetného myelomu. *Daratumumab Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24(Suppl. 1) Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: 95–99.
- Hodačová J. Daratumumab s pomalidomidem a dexamethasonem v léčbě relabujícího nebo refrakterního mnohočetného myelomu – studie EQUULEUS. *Farmakoterapie*. 2017;13(5):767–768.
- Jelínek T, Fečková J, Hájek R. CD38 cílená léčba u mnohočetného myelomu. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939–948.
- Jelínek T, Mihályová J, Hájek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma. *Vnitř. lék.* 2018;64(10):939–948.
- Jelínek T, Kořistka M, Čermáková Z, et al. Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře. *Klin onkol.* 2017;30(1):13–19.
- Jelínek T, Všianská J, Hájek R. Monoklonální protilátky v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2015;21(2):74–83.
- Jelínek TK, Hájek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood reviews*. 2016;30(2):101–110.
- Jungová A. Daratumumab – monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu v kombinovaných režimech. *Acta medicae*. 2017;6(7–8):135–138.
- Jungová A. Daratumumab – průlomová monoklonální protilátka v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia*. 2017;27(5):457–460.
- Kučera Z. Daratumumab. *Časopis českých lékařníků*. 2016;88(9):22.
- Maisnar V. Postavení daratumumabu v léčbě mnohočetného myelomu z pohledu výsledků posledních studií. *Far-*

- makoterapie. 2017;13(6):909–914.
- Tichý M, Řeháček V, Maisnar V, et al. Monoklonální gamapatie v souboru 1683 dárců plazmy. *Časopis lékařů českých*. 2004;143(6):401–404.
- Minařík J, Pour L, Maisnar V, et al. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected „real-world“ population. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc Czech Republic*. 2019;163(3):279–283.
- Minařík J. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2021;35(3):70–77.
- Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfúze a hematologie dnes*. 2019;25(Suppl. 1):37–71.
- Popková T, Hájek R, Jelínek T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *British journal of haematology*. 2020;189(2):228–238.
- Szeligová L, Plonková H, Grácová K, et al. Nové inovativní léky v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia*. 2016;26(4):334–340.
- Špička I. Nové trendy v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2019;15(2):161–164.
- Špička I. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu v roce 2017. *Acta medicae*. 2018;6(1):12–17.
- Štork M, Pour L, Sandecká V. Využití monoklonální protilátky daratumumab v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2016;22(4):230–237.
- Štork M, Vaculová J, Pour L, et al. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu. *Interní med*. 2017;19(1):20–22.
- Štork M. Monoklonální protilátky v léčbě relabovaného či refrakterního mnohočetného myelomu. *Onkologická revue*. 2018;2(2):22–26.
- Štork M. Novinky v léčbě mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*. 2020;16(3):277–283.
- Hill E, Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: A review of current indications and future directions. *Se-*

- min Oncol. 2022;49(1):48–59. doi:10.1053/j.seminoncol.2022.01.008.
- Goldsmith SR, Foley N, Schroeder MA. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(10):591–605. doi: 10.1358/dot.2021.57.10.3313853.
- van de Donk NWCJ, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*. 2016;270:95–112.
- Morandi F, Airolli I, Marimpietri D, et al. CD38, a receptor with multifunctional activities: From modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. *Cells*. 2019;8(12):1527–1528.
- Krejčík J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38 + immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood Am J Hematol*. 2016;128:384–394.
- Radocha J, van de Donk NWCJ, et al. Monoclonal Antibodies and Antibody Drug Conjugates in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021(13):7.2020–2025.
- Bailly C, Chalopin B, Gouard S, et al. ImmunoPET in Multiple Myeloma-What? So What? Now What? *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1467. doi: 10.3390/cancers12061467.
- de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011;186:1840–1848.
- Atanackovic D, Steinbach M, Radhakrishnan SV, et al. Immunotherapies targeting CD38 in Multiple Myeloma. *Oncoimmunology*. 2016;5(11):e1217374. doi: 10.1080/2162402X.2016.1217374.
- van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. *Blood Cancer J*. 2011;1:e41.
- Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumum-

ab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood*. 2018;131(4):464-467. doi: 10.1182/blood-2017-10-809293.

37. Fedele PL, Willis SN, Liao Y, et al. IMiDs prime myeloma cells for daratumumab-mediated cytotoxicity through loss of Ikaros and Aiolos. *Blood*. 2018;132(20):2166-2178. doi: 10.1182/blood-2018-05-850727.

38. D'Souza C, Prince HM, Neeson PJ. Understanding the Role of T-Cells in the Antimyeloma Effect of Immunomodulatory Drugs. *Front Immunol*. 2021;12:632399. doi: 10.3389/fimmu.2021.632399.

39. Cho SF, Lin L, King L, et al. Monoclonal Antibody: A New Treatment Strategy against Multiple Myeloma. *Antibodies*. 2017;6(4):18. doi: 10.3390/antib6040018.

40. Viola D, Dona A, Caserta E, et al. Daratumumab induces mechanisms of immune activation through CD38+ NK cell targeting. *Leukemia*. 2021;35(1):189-200. doi: 10.1038/s41375-020-0810-4.

41. Abramson HN. Immunotherapy of Multiple Myeloma: Promise and Challenges. *Immunotargets Ther*. 2021;10:343-371. doi: 10.2147/ITT.S306103.

42. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, et al. Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*. 2019;125(14):2364-2382. doi: 10.1002/cncr.32065.

43. Morandi F, Horenstein AL, Costa F, et al. CD38: A Target for Immunotherapeutic Approaches in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018;9:2722. doi: 10.3389/fimmu.2018.02722.

44. Pittari G, Vago L, Festuccia M, et al. Restoring Natural Killer Cell Immunity against Multiple Myeloma in the Era of New Drugs. *Front Immunol*. 2017;8:1444. doi: 10.3389/fimmu.2017.01444.

45. Clemens PL, Yan X, Lokhorst HM, et al. Pharmacokinetics of daratumumab following intravenous infusion in relapsed or refractory multiple myeloma after prior proteasome inhibitor and immunomodulatory drug treatment. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:915-924.

46. Sanchez L, Richter J, Cho HJ, et al. Subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj in newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620720987075. doi: 10.1177/2040620720987075.

47. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos MV, et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica*. 2021;106(6):1725-1732. doi: 10.3324/haematol.2019.243790.

48. Xu XS, Dimopoulos MA, Sonneveld P, et al. Pharmacokinetics and exposure-response analyses of daratumumab in combination therapy regimens for patients with multiple myeloma. *Adv Ther*. 2018;35:1859-72.

49. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-1219.

50. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551-1560.

51. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pre-treated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:37-44.

52. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.

53. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, et al. FDA approval summary: daratumumab for treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2017;22:1347-1353.

54. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.

55. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and

Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.

56. Janssen Biotech. Darzalex (daratumumab) [package insert]. U.S. food and drug administration. Accessed from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf. Accessed at: November 12, 2020.

57. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist*. 2017;22(11):1347-1353. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0229.

58. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. doi: 10.1056/NEJMoal607751.

59. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6.

60. Mateos MV, Spencer A, Pour L, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*. 2020;105(2):468-477. doi: 10.3324/haematol.2019.217448.

61. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.

62. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088-2096. doi: 10.3324/haematol.2018.194282.

63. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):111. doi: 10.1038/s41408-020-00375-2.

64. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood*. 2022;139(6):835-844. doi: 10.1182/blood.

65. Chari A, Suvannasankha K, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:974-981.

66. Vermeulen J, Carson R, Sonneveld P. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

67. Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

68. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

69. Qureshi A, Rhee JH. Hyponatraemia due to hypothyroidism: a rare side effect from pomalidomide. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e240168. doi: 10.1136/bcr-2020-240168.

70. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multi-

centre, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2020;396:186-197.

71. LeLeu X, Beksac M, Pour L, et al. Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(2):358-367.

72. Leleu X, Chari A, Richard S, et al. A combination of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab for treatment of adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma in two dosing regimens: once-weekly and twice-weekly. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(12):1049-1058. doi: 10.1080/17474086.2021.1955343.

73. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65-76. doi:10.1016/S1470-2045(21)00579-9.

74. Quach H, Nooka A, Samoylova O, et al. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *Br J Haematol*. 2021;194(4):784-788. doi: 10.1111/bjh.17541.

75. Richard S, Jagannath S, Cho HJ, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):31-45. doi: 10.1080/17474086.2021.1858790.

76. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022;139(4):492-501. doi: 10.1182/blood.2020010439.

77. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-141. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.

78. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(11):785-798. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.005.

79. Cavo M, Dimopoulos MA, San-Miguel J, et al. Comparative Efficacy of Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) With or Without Daratumumab Versus VMP Alone in the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Propensity Score Matching of ALCYONE and VISTA Phase III Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):480-489. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.018.

80. Parasrampur DA, He J, Zhang L, et al. Comparison of efficacy from two different dosing regimens of bortezomib: an exposure-response analysis. *Br J Haematol*. 2020;189(5):860-868. doi: 10.1111/bjh.16446.

81. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.

82. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378-1390. doi:10.1016/S1470-2045(21)00428-9.

83. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality

of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e874-e883. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30356-2.

84. Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica.* 2021;106(8):2257-2260. doi: 10.3324/haematol.2020.261842.

85. Mohyuddin GR, Mian H. Daratumumab in newly diagnosed MM – incorporating lessons learnt from CASSIOPEIA, MAIA and beyond. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):3-4. doi: 10.1038/s41571-021-00581-2.

86. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dex- amethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-2115.

87. Jain A, Ramasamy K. Evolving Role of Daratumumab: From Backbencher to Frontline Agent. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(9):572-587. doi:10.1016/j.clml.2020.03.010.

88. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582-1596. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6.

89. Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia.* 2022;36(4):1066-1077. doi: 10.1038/s41375-021-01488-8.

90. Faith D, Rifkin R, Costello C, Hájek R. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. *Annals of hematology.* 2021;100(9):2325-2337.

91. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288.

92. Voorhees PM, Rodriguez C, Reeves B, et al. Daratumumab plus RVD for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. *Blood Adv.* 2021;5(4):1092-1096. doi:10.1182/bloodadvances.2020003642.

93. Nooka AK, Kaufman JL, Rodriguez C, et al. Daratumumab plus lenalidomide/bortezomib/dexamethasone in Black patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma in GRIFFIN. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):63. doi: 10.1038/s41408-022-00653-1.

94. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol.* 2019;185(3):492-502. doi: 10.1111/bjh.15806.

95. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma: final results of the LYRA study. *Leuk Lymphoma.* 2022;1-10. doi: 10.1080/10428194.2022.2076847.

96. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):862-868. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0611.

97. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 13;JCO2101935. doi: 10.1200/JCO.21.01935.

98. NCCN Guidelines Version 4.2022, Multiple Myeloma, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed 1.22.2022.

99. Giri S, Grimshaw A, Bal S. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-

risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1759-1765. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.

100. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):115-120. doi: 10.1186/s13045-020-00948-5.

101. Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R, et al. Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2022 Apr 24;oyac067. doi: 10.1093/oncolo/oyac067.

102. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer J.* 2020 Nov 3;10(11):111. doi: 10.1038/s41408-020-00375-2.

103. Wang Y, Li Y, Chai Y. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(8):3000605211038135. doi: 10.1177/03000605211038135.

104. Landgren O, Weisel K, Rosinol L, et al. Subgroup analysis based on cytogenetic risk in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the CANDOR study. *Br J Haematol.* 2022 May 24. doi: 10.1111/bjh.18233.

105. Rene CG, Achiam MP, Salomo M, et al. Extramedullary relapse in a patient with multiple myeloma: a rare cause of gastrointestinal perforation and massive bleeding. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e243663. doi:10.1136/bcr-2021-243663.

106. Uslu A, Seval GC, Merter M. Pleural Involvement Upon Relapse of Myeloma Responding to Daratumumab Plus Carfilzomib: A Case Presentation and Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(3):e267-e271. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.017.

107. Mohamed M, Alhillan A, Gupta V, Nahum K, et al. Relapsing Cutaneous Multiple Myeloma Responding to Immunotherapy: A Rare Case Report. *J Med Cases.* 2019;10(10):305-308. doi: 10.14740/jmc3382.

108. Gozzetti A, Cerase A, Bocchia M. Daratumumab efficacy in extramedullary orbital myeloma. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3652-3653. doi: 10.1002/ccr3.3458.

109. Moreno DF, Clapés V, Soler JA, et al. Real-World Evidence of Daratumumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients and Efficacy on Soft-Tissue Plasmacytomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Apr 17: S2152-2650(22)00126-4. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.014.

110. Jelínek T, Ševčíková T, Žihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia.* 2022;36(1):288-291.

111. Jelínek T, Maisnar V, Pour L, et al. Adjusted comparison of daratumumab monotherapy versus real-world historical control data from the Czech Republic in heavily pretreated and highly refractory multiple myeloma patients. *Current medical research and opinion.* 2018;34(5):775-783.

112. Harvanová L, Štulajterová V, Guman T, et al. A Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. *Neoplasma.* 2021;68(3):626-630. doi: 10.4149/neo_2021_201113N1223.

113. Vela-Ojeda J, Gómez-Almaguer D, Espinoza-Zamora R, et al. Prescription Patterns of Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: A Multicenter Experience in Mexico. *Arch Med Res.* 2021;52(6):627-634. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.02.008.

114. Pick M, Vainstein V, Goldschmidt N, et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis. *Eur J Haematol.* 2018;100(5):494-501. doi: 10.1111/ejh.13046.

115. Zajec M, Frerichs KA, van Duijn MM, et al. Cerebrospinal Fluid Penetration of Daratumumab in Leptomeningeal Multiple Myeloma. *Hemasphere.* 2020;4(4):e413. doi: 10.1097/

HS9.0000000000000413.

116. Elhassadi E, Murphy M, Hacking D, et al. Durable treatment response of relapsing CNS plasmacytoma using intrathecal chemotherapy, radiotherapy, and Daratumumab. *Clin Case Rep.* 2018;6(4):723-728. doi: 10.1002/ccr3.1451.

117. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;1(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.

118. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: A multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid.* 2020;27(3):163-167.

119. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase II of daratumumab in previously treated systemic light chain amyloidosis (AL) patients. *Blood.* 2020;135:1531.

120. Sanchurawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood.* 2020;135(18):1541-1547. doi: 10.1182/blood.2019004436.

121. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71-80. doi:10.1182/blood.2019004460.

122. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.

123. Sanchurawala V, Palladini G, Minnema MC, et al. Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. *Am J Hematol.* 2022;97(6):719-730. doi: 10.1002/ajh.26536.

124. Kaufman GP, Cerchione C. Beyond Andromeda: Improving Therapy for Light Chain Amyloidosis. *Front Oncol.* 2021;10:624573. doi: 10.3389/fonc.2020.624573.

125. Theodorakakou F, Dimopoulos MA, Kastiris E. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211058334. doi: 10.1177/20406207211058334.

126. Janssen Biotech Darzalex+ Faspro (daratumumab and hyaluronidase- fihj)[package insert]. U.S. food and drug administration. Accessed from: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+ Faspro-pi.pdf>. 2022; 20 January.

127. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood.* 2020;135(18):1517-1530. doi: 10.1182/blood.2019003633.

128. Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am J Hematol.* 2020;95(8):900-905. doi: 10.1002/ajh.25828.

129. Sammartano V, Antonoli E, Buda G, et al. Daratumumab in AL Amyloidosis: A Real-Life Experience of the “RTM” (Regional Tuscany Myeloma Network). *J Pers Med.* 2022 Mar 17;12(3):484. doi: 10.3390/jpm12030484. PMID: 35330483; PMCID: PMC8952680.

130. Mar E, Taylor K, Mollee P. Response of factor X deficiency to daratumumab in the treatment of AL amyloidosis: a novel finding. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4):e240631.

131. Chaulagain CP, Herlitz LC, Fu J, et al. How We Manage Systemic Immunoglobulin Heavy Chain Amyloidosis (AH Amyloidosis) and Immunoglobulin Heavy-and-Light-Chain Amyloidosis (AL Amyloidosis). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):e826-e831. doi: 10.1016/j.clml.2020.06.017.

132. Shimamura Y, Ogawa Y, Takizawa H, et al. Light Chain Deposition Disease Diagnosed Using Computed Tomography-Guided Kidney Biopsy. *Cureus.* 2021;13(5):e15102. doi: 10.7759/cureus.15102.

133. Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.*

2021;28(4):259-266. doi: 10.1080/13506129.2021.1971192.

134. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv.* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.

135. Molina-Andújar A, Tovar N, Cuadrado E, et al. Kidney Transplantation in Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 6 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):755-759. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.337.

136. Tsuchida T, Suzuki T, Terao T, et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):40. doi: 10.1186/s12882-021-02246-9.

137. Wiklik-Dziadek M, Jaworek-Troć J, Jurczyszyn A. Amyloidosis, extramedullary plasmacytoma, and light chain deposition disease: impressive results of daratumumab therapy. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):297-298. doi:10.20452/pamw.15806.

138. Almaani S, Parikh SV, Satoskar AA, et al. Daratumumab in Patients With Bortezomib-Refractory Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2203-2206. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.008.

139. Coltoff A, Bomback A, Shirazian S, et al. Treatment of Monoclonal Gammopathy-associated C3 Glomerulopathy With Daratumumab-based Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 21(8):e674-e677. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.011.

140. Torrealba J, Gattineni J, Hendricks AR. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin G Lambda Deposits: Report of the First Pediatric Case. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018;8(1):70-75. doi: 10.1159/000488641.

141. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1163-1173. doi: 10.1681/ASN.2020101541.

142. Contejean A, Larousse F, Bouscary D, et al. A clonal mass revealing a disseminated crystal storing histiocytosis secondary to indolent multiple myeloma: a case report with literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):239. doi: 10.1186/s12876-020-01364-2.

143. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.

144. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol.* 2021;193(1):113-118. doi: 10.1111/bjh.17052.

145. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci.* 2021;42(11):4489-4501. doi: 10.1007/s10072-021-05583-7.

146. Tiew HW, Sampath VS, Gallardo CA, et al. Single-agent daratumumab for refractory POEMS syndrome. *Am J Hematol.* 2022;97(6):E189-E191. doi: 10.1002/ajh.26517.

147. Leung B, Nelson T, Willenberg R, et al. Failure of Daratumumab Therapy for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, Skin Changes Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2021;23(1):56-58. doi: 10.1097/CND.0000000000000370.

148. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, et al. Upfront Daratumumab With Lenalidomide and Dexamethasone for POEMS Syndrome. *Hemasphere.* 2020;4(3):e381. doi: 10.1097/H59.0000000000000381.

149. Khan M, Stone K, van Rhee F. Daratumumab for POEMS Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):542-544. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.001.

150. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB, Serin I. First-line Usage of Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Combination in a Case of Castleman Disease Variant of Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome (CD-POEMS). *Hemasphere.* 2022;6(7):e728. doi: 10.1097/H59.0000000000000728.

151. Mathew Thomas V, Gilreath JA, et al. Daratumumab as

a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Haemophilia.* 2021;27(4):e563-e566. doi: 10.1111/hae.14323.

152. Nicol C, Raj L, Guillem G, et al. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoproliferative disorders: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;8(5):900-904. doi: 10.1002/ccr3.2770.

153. Jeryczynski G, Agis H, Eichinger-Hasenauer S, et al. Successful treatment of acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy: Breaking a dangerous bond. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(11-12):478-482. doi: 10.1007/s00508-022-02012-3.

154. Pinchover LB, Alsharif R, Bernal T. Acquired haemophilia a secondary to multiple myeloma: management of a patient with a mechanical mitral valve. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e230798. doi: 10.1136/bcr-2019-230798.

155. Krečak I, Ruščić I, Zlatović JJ, et al. Paraneoplastic aortitis in a patient with relapsed multiple myeloma successfully treated with daratumumab, bortezomib and dexamethasone. *Ann Hematol.* 2021;100(6):1623-1624. doi: 10.1007/s00277-020-04369-9.

156. Jian Xu, Wenqi Liu, Fengjuan Fan, et al. TEMPI Syndrome: Update on Clinical Features, Management, and Pathogenesis Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:886961. doi: 10.3389/fendo.2022.886961

157. Zhang X, Fang M. TEMPI Syndrome: Erythrocytosis in Plasma Cell Dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(11):724-730. doi: 10.1016/j.clml.2018.07.284.

158. Sykes DB, Schroyens W. Complete Responses in the TEMPI Syndrome after Treatment with Daratumumab. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2240-2242. doi: 10.1056/NEJMc1804415.

159. Lor M, Cheng M, Liang B, et al. Cheng CE. TEMPI Syndrome With Progressive Telangiectasias Associated With Pulmonary Deterioration. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1379-1380. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2668.

160. Frerichs KA, Verkleij CPM, Bosman PWC, et al. CD38-targeted therapy with daratumumab reduces autoantibody levels in multiple myeloma patients. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100022. doi:10.1016/j.jtauto.2019.100022.

161. Rieger MJ, Stolz SM, Ludwig S, et al. Daratumumab in rituximab-refractory autoimmune hemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2021;194(5):931-934. doi: 10.1111/bjh.17655.

162. Ofra Y. Daratumumab: new indications revolving around "off-targets". *Haematologica.* 2021;106(12):3032-3033. doi: 10.3324/haematol.2021.279487.

163. Jain A, Gupta DK. Daratumumab for refractory warm autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2021;100(5):1351-1353. doi: 10.1007/s00277-020-04063-w.

164. Khandelwal P, Teusink-Cross A, et al. Daratumumab for the management of autoimmune cytopenias in children and young adults: a case series. *Br J Haematol.* 2021;194(5):e84-e89. doi: 10.1111/bjh.17565.

165. Cooling L, Hagan S. Daratumumab in combination with standard treatment for autoimmune hemolytic anemia in a pediatric patient. *Transfusion.* 2019;59(12):3801-3802. doi: 10.1111/trf.15539.

166. Migdady Y, Edirwickrema A, Jackson RP, et al. Successful treatment of thrombocytopenia with daratumumab after allogeneic transplant: a case report and literature review. *Blood Adv.* 2020;4(5):815-818. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001215.

167. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pfeiffer C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):993-997. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005124.

168. Gangat N, Bleeker J, Lynch D, et al. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. *Haematologica.* 2022 Jun 9. doi: 10.3324/haematol.2022.281398.

169. Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Front Immunol.* 2021;12:649441. doi: 10.3389/fimmu.2021.649441.

170. Tomkins O, Berentsen S, Arulogun S, et al. Daratumum-

ab for disabling cold agglutinin disease refractory to B-cell directed therapy. *Am J Hematol.* 2020; Jul 11. doi: 10.1002/ajh.25932.

171. Asawapanumas T, Chanswangphuwana C, Watanaboonongcharoen P, et al. Daratumumab as a Frontline Immunosuppression for Pure Red Cell Aplasia after Major ABO-mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Leuk Res Rep.* 2022;17:100314. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100314.

172. Bathini S, Holtzman NG, Koka R, et al. Refractory post-allogeneic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. *Am J Hematol.* 2019;94(8):E216-E219. doi: 10.1002/ajh.25515.

173. Gangat N, Bleeker J, Lynch D, et al. Daratumumab for treatment-refractory acquired idiopathic pure red cell aplasia. *Haematologica.* 2022. doi: 10.3324/haematol.2022.281398.

174. Henig I, Yehudai-Ofir D, Zohar Y, et al. Pure Red Cell Aplasia following ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Resolution with Daratumumab Treatment. *Acta Haematol.* 2021;144(6):683-687. doi: 10.1159/000515257.

175. Jeyaraman P, Borah P, Rajput P, et al. Daratumumab for pure red cell aplasia post ABO incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplant for aplastic anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;88:102464. doi: 10.1016/j.bcmd.2020.102464.

176. Martino R, García-Cadenas I, Esquirol A. Daratumumab may be the most effective treatment for post-engraftment pure red cell aplasia due to persistent anti-donor isohemagglutinins after major ABO-mismatched allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2):282-285. doi: 10.1038/s41409-021-01507.

177. Rautenberg C, Kaivers J, Gerding U, et al. Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1191-1193. doi: 10.1038/s41409-019-0664-4.

178. Salas MQ, Alahmari A, Lipton JH. Successful treatment of refractory red cell aplasia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with daratumumab. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):145-147. doi: 10.1111/nejh.13343.

179. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(19):2550-2553. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020883.

180. Cole S, Walsh A, Yin X, et al. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):85. doi: 10.1186/s13075-018-1578-z.

181. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325. PMID: 32937047.

182. Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:39-54. doi:10.2147/TCRM.S252592.

183. Humbel M, Bellanger F, Fluder N, et al. Restoration of NK Cell Cytotoxic Function With Elopuzumab and Daratumumab Promotes Elimination of Circulating Plasma Cells in Patients With SLE. *Front Immunol.* 2021;12:645478. doi: 10.3389/fimmu.2021.645478.

184. Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1847-1854. doi: 10.1111/ene.15266.

185. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *J Neurol.* 2020;267(2):317-323. doi: 10.1007/s00415-019-09585-6.

186. Smets I, Titulaer MJ. Antibody Therapies in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2022;1-9. doi: 10.1007/s13311-021-01178-4.

187. Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, et al. Daratumumab in a Patient With Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:602102. doi: 10.3389/fneur.2020.602102.

188. Dossier C, Prim B, Moreau C, et al. A global antiB cell

- strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1175-1182. doi: 10.1007/s00467-020-04811-0.
189. Majeranowski A, Okrój M. Regarding: A global anti-B cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1651-1652. doi: 10.1007/s00467-021-04981-5.
190. Benoit SW, Khandelwal P, Grimley MS. A case of treatment-resistant membranous nephropathy associated with graft versus host disease successfully treated with daratumumab. *Pediatr Transplant.* 2022;26(4):e14263. doi: 10.1111/ptr.14263.
191. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft rejection. *Transplantation.* 2021;105(2):451-457. doi: 10.1097/TP.0000000000003247.
192. Ejaz K, Roback JD, Stowell SR, et al. Sullivan HC. Daratumumab: Beyond Multiple Myeloma. *Transfus Med Rev.* 2021;35(3):36-43. doi: 10.1016/j.tmr.2021.06.002.
193. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.
194. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(1):8. doi: 10.1007/s11912-019-0754-x.
195. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res.* 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
196. Žárská M, Vrabel D, Bezdekova R, et al. Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Disease. *Klin Onkol.* 2019;32(1):40-46.
197. Parrondo RD, Moustafa MA, Reeder C, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens for the Treatment of Plasma Cell Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(5):355-360. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.002.
198. Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. *Am J Hematol.* 2020;95(2):E34-E35. doi: 10.1002/ajh.25676.
199. Yang CL, Jiang NG, Zhang L, et al. Relapsed/refractory multiple myeloma-transformed plasma-cell leukemia successfully treated with daratumumab followed by autologous stem cell transplantation. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:2040620721989578. doi: 10.1177/2040620721989578.
200. Ueno T, Sugio Y, Ohta T, et al. Successful upfront cord blood transplantation for plasma cell leukemia in the first complete response after daratumumab therapy. *Int J Hematol.* 2021;113(6):941-944. doi: 10.1007/s12185-021-03082-1.
201. Glavey SV, Flanagan L, Bleach R, et al. Secondary plasma cell leukaemia treated with single agent venetoclax. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e242-e245. doi: 10.1111/bjh.16858.
202. Dittus C, Miller JA, Wehbie R, et al. Daratumumab with ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment of relapsed plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol.* 2022. doi: 10.1111/bjh.18228.
203. Roché P, Venton G, Berda-Haddad Y, et al. Could daratumumab induce the maturation of plasmablasts in Plasmablastic lymphoma? Potential therapeutic applications. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):589-592. doi: 10.1111/ejh.13584. Epub 2021; PMID: 33469987.
204. Kathrotiya M, Radhakrishnan VS, Bhavé SJ, et al. Relapsed plasmablastic lymphoma in a HIV-negative patient: Pushing the envelope. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):873-877. doi: 10.1002/ccr3.3673.
205. Ramadas P, Williams M, Duggan DB. Plasmablastic Lymphoma or Plasmablastic Myeloma: A Case of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Case Rep Hematol.* 2021;4354941.
206. Iversen KF, Holdgaard PC, Preiss B, et al. Daratumumab for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. A single-case report. *Haematologica.* 2019;104(9):e432-e433. doi: 10.3324/haematol.2018.214635.
207. Paulus A, Manna A, Akhtar S, et al. Targeting CD38 with daratumumab is lethal to Waldenström macroglobulinaemia cells. *Br J Haematol.* 2018;183(2):196-211. doi: 10.1111/bjh.15515.
208. Castillo JJ, Libby EN, Ansell SM, et al. Multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with previously treated Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv.* 2020;4(20):5089-5092. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003087.
209. Vidal-Crespo A, Matas-Céspedes A, Rodríguez V, et al. Daratumumab displays in vitro and in vivo anti-tumor activity in models of B-cell non-Hodgkin lymphoma and improves responses to standard chemo-immunotherapy regimens. *Haematologica.* 2020;105(4):1032-1041. doi: 10.3324/haematol.2018.211904.
210. Mustafa N, Nee AHF, Chooi JY, et al. Determinants of response to daratumumab in Epstein-Barr virus-positive natural killer and T-cell lymphoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(7):e002123. doi: 10.1136/jitc-2020-002123.
211. Vočková P, Svatoň M, Pokorná E, et al. Anti-CD38 Therapy with Daratumumab for Relapsed/Refractory CD20-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Folia biologica.* 2020;66(1):17-23.
212. Salles G, Gopal AK, Minnema MC, et al. Phase 2 Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(5):275-284. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.013.
213. Panaampon J, Kariya R, Okada S. Efficacy and mechanism of the anti-CD38 monoclonal antibody Daratumumab against primary effusion lymphoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(5):1017-1031. doi: 10.1007/s00262-021-03054-8.
214. Shah NN, Singavi AK, Harrington A. Daratumumab in Primary Effusion Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;379(7):689-690. doi: 10.1056/NEJMc1806295.
215. Huang H, Zhu J, Yao M, et al. Daratumumab monotherapy for patients with relapsed or refractory natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: an open-label, single-arm, multicenter, phase 2 study. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):25-30. doi: 10.1186/s13045-020-01020-y.
216. Aeppli S, Driessen C, Graf L, Hitz F. Systemic treatment of a patient with relapsed and refractory extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL) and meningeosis leukemica with daratumumab. *Hematol Oncol.* 2018;36(4):713-714. doi: 10.1002/hon.2533.
217. Písačka M, Králová M. Daratumumab – terapeutická monoklonální protilátka jako zdroj komplikací při imunohematologických vyšetřeních. *Transfuzie a hematologie dnes.* 2016;22(Suppl. 2): p. 29.
218. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion.* 2015;55:1545-1554.
219. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion.* 2015;55:1555-1562.
220. Sullivan HC, Gerner-Smidt C, Nooka AK, et al. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood.* 2017;129:3033-3037.
221. Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs.* 2016;76:853-867.
222. McCudden C, Axel A, Slaets D, et al. Assessing clinical response in multiple myeloma (MM) patients treated with monoclonal antibodies (mAbs): Validation of a daratumumab IFE reflex assay (DIRA) to distinguish malignant M-protein from therapeutic antibody. *J Clin Oncol.* 2015;33:8590-8594.
223. Immunofixation, Daratumumab-Specific, Serum. 2020. Available from: <https://www.labcorp.com/tests/123218/immunofixation-daratumumab-specific-serum>.
224. Mills JR, Kohlhagen MC, Willich MAV, et al. A universal solution for eliminating false positives in myeloma due to therapeutic monoclonal antibody interference. *Blood* 2018;132:670-672.
225. Vakili H, Koorse Germans S, et al. Complete Depletion of Daratumumab Interference in Serum Samples from Plasma Cell Myeloma Patients Improves the Detection of Endogenous M-Proteins in a Preliminary Study. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(4):219. doi: 10.3390/diagnostics10040219.
226. Geirnaert M, Howarth J, Martin K, et al. A multicenter review of infusion-related reactions to daratumumab for relapsed multiple myeloma in the real world setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):907-910. doi: 10.1177/1078155220967738.
227. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019;134:668-677.
228. Nooka AK, Gleason C, Sargeant MO, et al. Managing Infusion Reactions to New Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Daratumumab and Elotuzumab. *J Oncol Pract.* 2018;14(7):414-422. doi: 10.1200/JOP.18.00143.
229. Moore DC, Arnall JR, Thompson DL, et al. Evaluation of Montelukast for the Prevention of Infusion-related Reactions With Daratumumab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(10):e777-e781. doi: 10.1016/j.clml.2020.05.024.
230. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in relapsed or relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e370-e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3.
231. Chari A, Rodríguez-Otero P, Maisnar V. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *British journal of haematology.* 2021;192(5):869-878.
232. Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2019;185(1):187-189. <https://doi.org/10.1111/bjh.15433>.
233. Burns EA, Ensor JE, Anand K, et al. Opportunistic Infections in Patients Receiving Daratumumab Regimens for Multiple Myeloma (MM) Blood. 2021;138(Supplement 1):4740. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152068>.
234. Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211927. doi: 10.1371/journal.pone.0211927.
235. Lee SK, Sung PS, Park SS, et al. Reactivation of Resolved Hepatitis B After Daratumumab for Multiple Myeloma. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):e1372-e1375. doi: 10.1093/cid/ciab302.
236. Frerichs KA, Bosman PWC, Nijhof IS, et al. Cytomegalovirus Reactivation in a Patient With Extensively Pretreated Multiple Myeloma During Daratumumab Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):e9-e11. doi: 10.1016/j.clml.2018.10.002.
237. Verpoorte-Botden IGP, Minnema MC, et al. EBV-related lymphoma after long-term daratumumab treatment: a case report. *Blood Cancer J.* 2020;10(11):113. doi: 10.1038/s41408-020-00379-y.
238. Reddy K, Htut M, Krishnan A, et al. Aseptic Meningitis as a Complication of Daratumumab Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(8):e333-e335. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.018.
239. Nakamura F, Nasu R. Prolonged severe neutropenia after the first daratumumab administration for multiple myeloma with baseline neutropenia. *Ann Hematol.* 2019;98(9):2231-2232. doi: 10.1007/s00277-019-03711-0.
240. Girmenia C, Cavo M, Corso A, et al. Management of infectious risk of daratumumab therapy in multiple myeloma: A consensus-based position paper from an ad hoc Italian expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;172:103623. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103623.
241. Braga BP, Prieto-González S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc).* 2019;152(12):502-507. doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.010.
242. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines

for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Interní Med J.* 2014;44(12b):1350-1363. doi: 10.1111/imj.12599.

243. Fei N, Shah N, Cumpston A, et al. Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster. Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int.* 2019;1(2):101-104. doi: 10.2991/chi.d.190329.001.

244. Wada-Shimosato Y, Tanoshima R, Hiratoko K, et al. Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(3):e13061. doi: 10.1111/tid.13061.

245. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 2):S83-S94. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.022.

246. Khan S, Vaisman A, Hota SS, Bennett S, Trudel S, Reece D, Tiedemann RE. *Listeria* Susceptibility in Patients With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab-Based Therapy. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):293-294. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5098.

247. Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, et al. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2019;98(8):1999-2001. doi: 10.1007/s00277-019-03645-7.

248. Terpos E, Engelhardt M, Cook G, et al. Management

of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* 2020;34(8):2000-2011. doi: 10.1038/s41375-020-0876-z.

249. Kuzume A, Tabata R, Terao T, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with multiple myeloma and severe renal failure. *Br J Haematol.* 2021;193(4):e33-e36. doi: 10.1111/bjh.17412.

250. Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, et al. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma. *Haematologica.* 2018;103(6):e277-e278. doi:10.3324/haematol.2018.191122.

251. Jeyaraman P, Bhasin A, Dayal N, et al. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma. *Blood Res.* 2020;55(1):65-67. doi: 10.5045/br.2020.55.1.65.

252. Saengsirinavin AO, Wutthayakorn W, Chansangpet S, et al. Acute bilateral angle closure induced by monoclonal antibody (Daratumumab) infusion. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;22:101079. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101079.

253. Nadeau Nguyen M, Chambers W, Dores GM, et al. Association of Daratumumab Use With Ocular Events in a Case Series of US Adults. *JAMA Oncol.* e221634. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1634.

254. Cho J, Siegel N, Subramanian ML, et al. Rapidly progressive neovascular glaucoma from cytomegalovirus retinitis in non-human immunodeficiency virus patient. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(1):62-64. doi: 10.1097/ICB.0000000000000734.

255. Minařík J, Novák J, Flodr P, et al. CD38-negative relapse in multiple myeloma after daratumumab-based chemotherapy. *European journal of haematology.* 2017;99(2):186-189.

256. Nijhof IS, Casneuf T, Van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood, Am J Hematol.* 2016;128:959-970.

257. Saltarella I, Desantis V, Melaccio A, et al. Mechanisms of resistance to anti-CD38 daratumumab in multiple myeloma. *Cells.* 2020;9(1):167-170.

258. Wang Y, Zhang Y, Hughes T, et al. Fratricide of NK cells in daratumumab therapy for multiple myeloma overcome by ex vivo-expanded autologous NK cells. *Clin Cancer Res.* 2018;24:4006-4017.

259. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell.* 2010;142:699-713.

260. Rendtew Danielsen JM, Knudsen LM, Dahl IM, et al. Dysregulation of CD47 and the ligands thrombospondin 1 and 2 in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138:756-760.

261. Syed YY. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs.* 2019;79(4):447-454. doi: 10.1007/s40265-019-01080-6.

262. Bapatla A, Kaul A, Dhalla PS, et al. Role of Daratumumab in Combination With Standard Therapies in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Cureus.* 2021;13(6):e15440. doi: 10.7759/cureus.15440.

263. Lamb YN. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs.* 2020;80(14):1455-1464. doi: 10.1007/s40265-020-01385-x.

Waldenströmova makroglobulinemie, klinické příznaky, přehled léčebných možností a vlastní zkušenosti s léčbou ibrutinibem

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.², prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹, MUDr. Martin Krejčí, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.³,
MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.³, MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.¹, MUDr. Martin Štork, Ph.D.¹,
MUDr. Gabriela Romanová⁴, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.⁵, MUDr. Zdeněk Král, CSc.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

³Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN Brno

⁵Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je lymfoplazmocytární lymfom s tvorbou monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). Klinické projevy zahrnují anémii, trombocytopenii, hepatosplenomegalii, lymfadenopatii a v pokročilých případech hyperviskozitu, někdy kryoglobulinemii a B-symptomy. Výjimečně může nemoc infiltrovat CNS (Bing-Neel syndrom) či plíce. Diagnóza nemoci je postavena na průkazu infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem a na průkazu M-IgM.

Mutace L265P MYD88 je prokazatelná u 90 % nemocných s MW a také u většiny pacientů s MGUS typu IgM. Ne všechny osoby splňující kritéria WM vyžadují léčbu. Při absenci jakýchkoliv symptomů se doporučuje jen sledování a léčba se zahajuje, až se objeví symptomy způsobené MW. Standardní terapií je antiCD20 protilátka v kombinaci s bendamustinem nebo cyklofosfamidem a dexametazonem, nebo antiCD20 protilátka s inhibítozem proteazomu. U pacientů s časným relapsem po této léčbě je vhodné začít léčbu ibrutinibem.

Purinová analoga jsou sice účinná, ale od jejich použití se ustoupilo ve prospěch méně toxické léčby. V roce 2022 preferujeme indukční léčbu rituximabem, bendamustinem a dexametazonem. V případě netolerance rituximabu používáme obinutuzumab v případech, když tento lék schválí plátce zdravotní péče. Waldenströmova makroglobulinemie má zvláště u mladších osob indolentní průběh, a proto je nutné volit léčbu s co nejmenší toxicitou.

Klíčová slova: Waldenströmova makroglobulinemie, hyperviskozita, kryoglobulinemie, bendamustin, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib.

Waldenström's macroglobulinemia, overview of clinical symptoms, and therapy and our experience with ibrutinib therapy

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma with immunoglobulin M (IgM) monoclonal protein. Clinical features include anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, in advanced disease hyperviscosity, kryoglobulinemia, B-symptoms and in rare cases the disease can infiltrate CNS (Big-Neel syndrome) or lungs. Presence of IgM monoclonal protein associated with clonal lymphoplasmacytic cells in bone marrow confirms the diagnosis. The L265P mutation in MYD88 is detectable in more than 90% of patients and is found in the majority of IgM MGUS patients. Not all patients who fulfill WM criteria require therapy; these patients can be observed until symptoms develop. Standard therapy is antiCD20 antibody with combination with bendamustine or cyclophosphamide and dexamethasone or antiCD20 antibody with a proteasome inhibitor. In patients with early relaps after this therapy we use ibrutinib. Purine nucleoside analogues are active but usage is declining in favor of less toxic alternatives. In the 2022 we prefer for induction rituximab and bendamustine and in case of rituximab intolerance we used obinutuzumab. Given WM's natural history, reduction of therapy toxicity is an important part of treatment selection.

Key words: Waldenström's macroglobulinaemia, hyperviscosity, cryoglobulinemia, bendamustin, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib.

1 Úvod

Waldenströмова makroglobulinemie (morbus Waldenström – MW) je choroba, která je řazena do skupiny nemocí zvané *monoklonální gamapatie*, jejichž hlavním definujícím znakem je monoklonální imunoglobulin (1–3). MW je definována morfologickou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni (případně i extramedulárně) a biochemickým nálezem monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM). MW vzniká z *monoklonální gamapatie nejistého významu* typu IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance = MGUS-IgM*) postupnou transformací, podobně jako mnohočetný myelom vzniká transformací z MGUS typu IgG či IgA anebo z MGUS lehkých řetězců (1–3).

U pacientů s MGUS-IgM byly prokázány dva rizikové faktory pro transformaci do MW: abnormální poměr volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) > 15 g/l. Tyto faktory byly asociovány s 55 % progresí po 20 letech. V případě jednoho rizikového faktoru to bylo 41 %, zatímco u pacientů bez těchto rizikových faktorů jen 19 % (4).

Názory na počty transformací MGUS do symptomatické formy MW se liší, jedna z posledních prací uvádí, že po 10 letech bylo 38 % transformací z MGUS-IgM do symptomatické formy MW (5). Tyto studie jsou argumentem, proč by osoby s MGUS měly být sledovány s cílem včas odhalit transformaci do symptomatické krevní nemoci, vyžadující léčbu (6, 7).

Dle morfologické klasifikace patří MW do skupiny chorob nazvané *low grade lymfoproliferace* neboli též *nízce agresivní lymfoproliferace*, podobně jako chronická B-lymfatická leukemie či folikulární lymfom, ale MW je podstatně vzácnější než tyto dvě jmenované nemoci. Proto často registrační studie nových léčiv MW opomíjejí, a tak lze na MW pohlížet jako na chorobu – sirotku (*orphan disease*), o kterou registrační studie nových léků nejeví zájem. A pacienti s MW právem mohou mít pocit, že jsou diskriminováni, když potenciálně účinné léky jsou testovány a registrovány pro pacienty s chorobami sice ze stejné skupiny, ale s vyšší incidencí.

2 Epidemiologická data

Incidence MW byla v USA stanovena na 4,1 na 1 milion obyvatel u bělošské populace, u černochů je méně častá – 1,8 na 1 milion obyvatel (8). Pokud údaje o incidenci u bělošské populace v USA přeneseme do ČR, tak by to bylo ročně 40 nově diagnostikovaných pacientů. Uvedený počet odpovídá naší zkušenosti, že poměr pacientů s mnohočetným myelomem (MM) k počtu pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (MW) je kolem 10 : 1.

Medián přežití pacientů s MW souvisí s věkem, pacienti mladší 70 let mají medián přežití přes 10 let, pacienti ve věku 70–79 let mají medián přežití kolem 7 let (9). Tabulka 6.1 ilustruje vliv věku, v němž byla stanovena diagnóza na prognózu a také počet úmrtí z jiných příčin v různých věkových kategoriích, to stejné ilustrují Grafy 6.1 A–D.

3 Příznaky nemoci

3.1 Anémie chronických chorob a systémová zánětlivá reakce organismu vyvolaná Waldenströmovou makroglobulinemií

Svou morfologickou podstatou, lymfoplazmocytárním lymfomem, patří tato nemoc do skupiny nízce agresivních CD20pozitivních B-lymfoproliferací a sdílí s nimi i příznaky uve-

dené v levém sloupci tabulky 6.2. Choroba pravidelně infiltruje kostní dřeň, ale může také postihnout uzliny případně způsobit hepato/splenomegalii a jen výjimečně infiltruje plíce (10), mozek (11) či jiné parenchymatózní orgány (12). Expanze lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni vede k cytopenii a produkci cytokinů patologickými buňkami k B-symptomům neboli k systémové zánětlivé reakci organismu. Takže nemoc je často diagnostikována v rámci hledání příčiny febrilií či subfebrilií nejasného původu (fever of unknown origin – FUO) dle publikovaných guidelines pro diagnostiku FUO.

3.2 Příznaky nemoci vyvolané fyzikálními a autoimunitními vlastnostmi monoklonálního imunoglobulinu

Tvorba M-IgM však této lymfoproliferaci přidává další rozměry. Díky tvorbě M-IgM jsou projevy této nemoci podstatně pestřejší, než je tomu u ostatních chorob ze skupiny low grade lymfomů. Některé příznaky vyvolané monoklonálním imunoglobulinem lze odvodit od jeho fyzikálních vlastností (kryoglobulinemie, hyperviskozita). V důsledku hyperviskozity dochází ke krvácení z nosu a z dásní. Retinální krvácení pak může být příčinou poruchy zraku, ale i mozkové funkce mohou být postiženy hyperviskozitou.

Další příznaky nemoci mohou být způsobeny imunologickou vazbou M-IgM na tělu vlastní antigeny. V těchto případech MW způ-

Tab. 6.1 Přežití pacientů v závislosti na věku, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba (9) Celá analyzovaná kohorta měla medián sledování 7 let, medián celkového přežití (OS) celé kohorty byl 7 let a pětileté a desetileté přežití bylo 62 % a 39 % viz graf 6.1A.

V podskupině s datem stanovení diagnózy v letech 1991–2000 byl medián sledování 13 let, medián celkového přežití v této podskupině byl 6 let.

Pro podskupinu s datem stanovení diagnózy v letech 2001–2010 byl medián sledování 5 let a medián OS byl stanoven na 8,2 roku, viz graf 6.1B

Délka života od stanovení diagnózy byla v obou podskupinách zásadně ovlivněna věkem, v němž byla stanovena diagnóza a zahájena léčba, jak ilustrují data tabulky 6.1 a grafy 6.1C a 6.1D. Tato analýza mimo jiné potvrdila prodloužení OS vlivem nových v posledních letech dostupných léků. Zásadní vliv věku stanovení diagnózy na prognózu MW zde uvádíme proto, aby mladší pacienti nebyli stresováni údajem OS platným pro celou skupinu pacientů, neboť tato podskupina má podstatně příznivější prognózu

Statistické charakteristiky souboru	Věková kategorie pacientů při stanovení diagnózy (roky)				
	20–49	50–59	60–69	70–79	80+
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 1991–2000	nedosažen	12	7	5	3
Medián přežití pacientů, u nichž byla dg MW stanovena v letech 2001–2010	nedosažen	13	10	6	4
Počet úmrtí na MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	6 %	6 %	10 %	11 %	16 %
Počet úmrtí z jiné příčiny než MW v průběhu 5 let od stanovení diagnózy	11 %	13 %	17 %	33 %	48 %

MW – morbus Waldenström

sobuje autoimunitní poškození organismu, jak je popsáno v české i slovenské literatuře (13–27). Práci analyzujících četnost protilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu je velmi málo, vybrali jsme z nich práci dánských autorů (tabulka 6.3). Monoklonální imunoglobulin typu IgM má mnohem častěji vlastnosti autoprotilátky než monoklonální imunoglobuliny typu IgG nebo IgA (26).

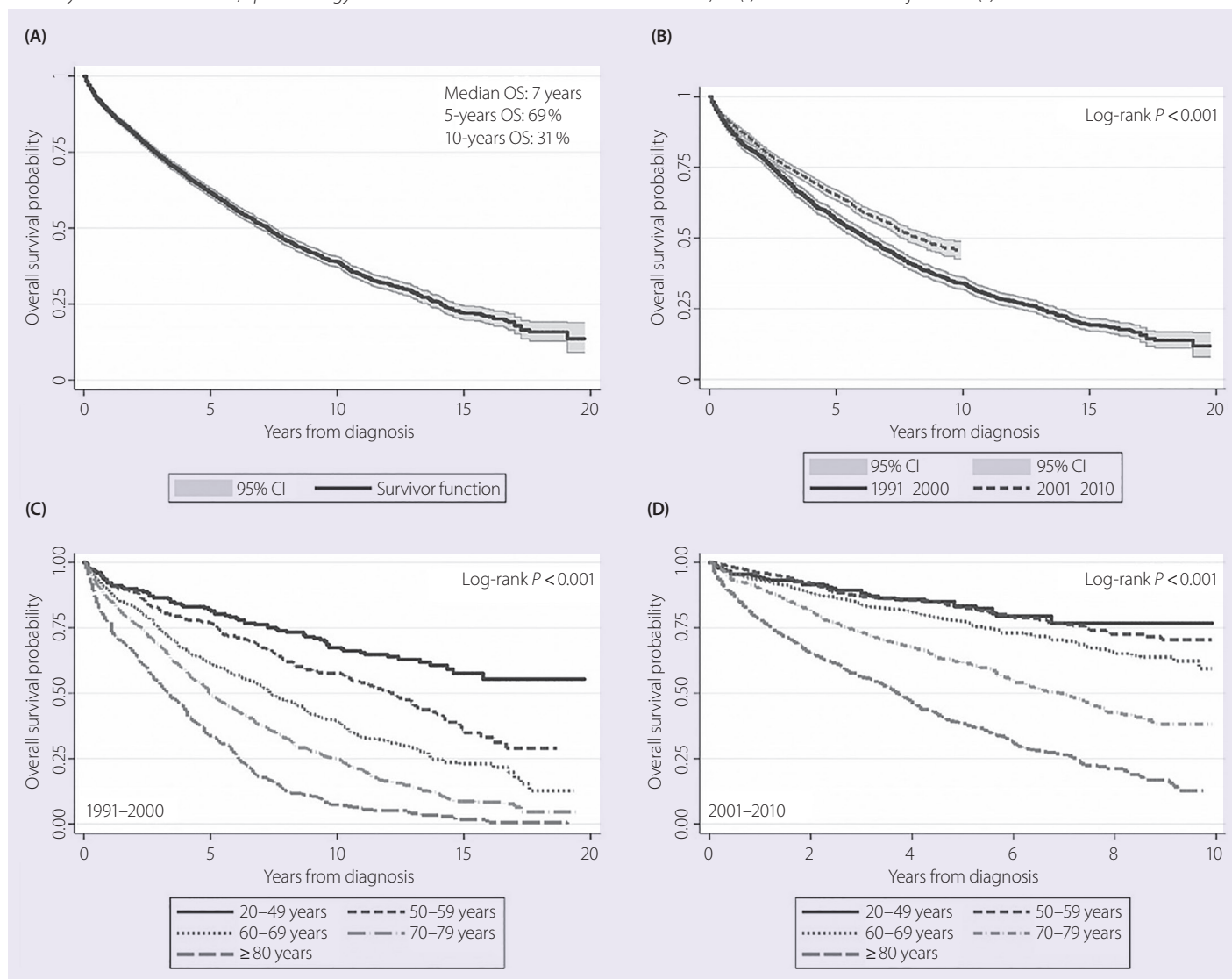
Pro chirurgy je důležité vědět o této nemoci, že často bývá provázena krvácivými projevy. Na jejich etiopatogenezi se podílí jak hyperviskozita, tak interakce M-IgM s trombocyty a proteiny koagulační kaskády, čímž dochází k projevům získané von Willebrandovy choroby, k trombocytopenii, či k jiným poruchám hemostázy. Takže komplexní vyšetření hemostázy by mělo obsa-

hovat u těchto pacientů i analýzu funkce trombocytů.

Koagulopatie těchto pacientů nám občas bránila provést trepanobiopsii pro riziko krvácení. Léčebná plazmaferéza s náhradou odebrané plazmy pacienta konzervami mražené plazmy a albuminu tuto koagulopatii často odstranila, a pak jsme bez problémů provedli trepanobiopsii.

Graf 6.1 Znárodnění zlepšující se prognózy pacientů s MW a zásadním vlivem věku, v němž je stanovena diagnóza

Grafy s poděkováním převzaty z publikace: Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol.* 2015;169(1):81–89. doi: 10.1111/bjh.13264. (9)



Tab. 6.2 Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie (MW)

Příznaky vznikající vlivem expanze masy patologických buněk v kostní dřeni či jinde a vlivem cytokinů produkovaných těmito buňkami	Příznaky vznikající fyzikálními či imunologickými vlastnostmi M-IgM
B-symptomy – systémová zánětlivá reakce vyvolaná maligním onemocněním, febrilie či subfebrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, zvýšené hodnoty zánětlivých markerů, zvýšené CRP, ale často normální procalcitonin	Hyperviskozita, hypergamaglobulinemická purpura (epistaxe, krvácení z dásní, únava, bolesti hlavy)
Anémie chronických chorob, případně pancytopenie	Neuropatie – v důsledku poškození nervových vláken M-IgM
Lymfadenopatie	Nemoc chladových aglutininů
Hepatosplenomegalie	Kryoglobulinemie
Zcela výjimečně infiltrace extralymfatického orgánu (CNS, plíce)	Další autoimunitní projevy M-Ig uvedené v citovaných publikacích v tabulce 3

Tab. 6.3 Frekvence autoimunitních poškození orgánů a tkání monoklonálním imunoglobulinem typu IgM v souboru 57 pacientů s Waldenströmovou chorobou (26)

Manifestace protilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM	Počet manifestních autoimunit				Celkem	Frekvence
	> 1 současných autoimunitních projevů		Jen 1 autoimunitní projev			
	Ženy	Muži	Ženy	Muži		
Coombs pos. AIHA	4	2	1	2	9	16%
Revmatoidní artritida s poz. revmatoidním faktorem	3	2	1	3	9	16%
Žaludeční vředy s protilátkami proti parietálním buňkám	5	2	0	0	7	12%
Antifosfolipidový syndrom s IgM protilátkami proti kardiolipinu	4	2	0	0	6	11%
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) s antitrombocytyárními protilátkami	4	1	0	0	5	9%
IgG antinukleární protilátky (ANA)	2	2	0	1	5	9%
Senzomotorická periferní neuropatie (2 MAG pozitivní)	2	3	0	0	5	9%
Thyreoiditida s protilátkami proti thyreoglobulinu	1	2	0	0	3	5%
Hemolytická anémie s chladovými aglutininy	2	0	1	0	3	5%
Iridocyklitida	2	0	0	0	2	4%
Sjögrenův syndrom s protilátkami typu SSA, nebo SSB	2	0	0	0	2	4%
Systémový lupus erythematosus	1	0	0	0	1	2%
Biliární cirhóza s protilátkami proti mitochondriím	1	0	0	0	1	2%
Temporální artritida	1	0	0	0	1	2%
Glomerulonefritida s protilátkami proti bazální membráně	0	1	0	0	1	2%
Myelopatie (séronegativní)	0	1	0	0	0	1%
Myastenia gravis	1	0	0	0	1	2%
Celkový počet manifestací	35	18	3	6	62	
Celkový počet pacientů s průkazem autoimunity	12	8	3	3	29	

3.3 Kryoglobulinemie

3.3.1 Definice pojmů

Z uvedených komplikací způsobených monoklonálním imunoglobulinem zde podrobněji zmíníme kryoglobulinemii, protože tato jednotka není jednotná a svými příznaky se liší dle toho, zda se jedná o kryoglobulinemii I., II., nebo III. typu. Kryoglobulinemie může provázet i další nemoci, nejen Waldenströmovu makroglobulinemii.

Kryoglobulinemie je termín pro přítomnost bílkovin, které v cévním řečišti při poklesu teploty pod fyziologické rozmezí kryoprecipitují. Klinické příznaky závisí na teplotě, při níž kryoprotein gelifikuje (1, 17).

Kryoglobulinemie se klasifikuje dle komponenty, která precipituje, jak ilustruje tabulka 6.4. Kryoglobulin I. typu je tvořen monoklonálním imunoglobulinem IgM, nebo případně jiným typem monoklonálního imunoglobulinu, který samostatně precipituje při ochlazení, aniž by se specificky vázal na jiné bílkoviny. Patofyziologickým podkladem klinických příznaků je intravaskulární precipitace kryoglobulinu a narušení cirkulace vlivem gelifikace. Kryoglobulinemie I. typu může mít těžké projevy, ale může být také pouhým laboratorním fenoménem bez klinických projevů. Závisí to na teplotě, při níž nastává kryopre-

cipitace. V případě makroglobulinemie se vyskytuje nejčastěji právě tento typ (1, 27).

Kryoglobulin II. typu je definován jako monoklonální imunoglobulin vázající se v chladu na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů jiných tříd. Typicky je to monoklonální imunoglobulin typu IgM, vázající se na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. Monoklonální IgM má v tomto případě charakter revmatoidního faktoru. Tato nemoc je nazývána smíšená kryoglobulinemie (*mixed cryoglobulinaemia – MC*).

Kryoglobulin III. typu (synonymem polyklonální kryoglobulin) je tvořen pouze polyklonálními imunoglobuliny s tepelnou charakteristikou kryoglobulinů. Je pozorován nejčastěji v souvislosti s hepatitidou C (28–31).

Klinické příznaky

Typickými příznaky kryoglobulinemie I. typu je zblednutí akraálních částí končetin nebo lividní zbarvení těchto okrajů po prochlazení. V některých případech způsobuje chladovou urtikou, a také purpuru. Porucha prokrvení tkání na podkladě kryoglobulinu může vést i k trvalému poškození, nejtěžšími projevy jsou kožní ulcerace a nekrózy a případně poškození ledvin.

Kryoglobulinemie II. typu je imunokomplexová choroba. Způsobuje vaskulitidy do-

minantně malých cév kůže, ledvin, jater a periferních nervů. Typickými klinickými projevy je purpura, ale také kožní nekrózy, nehojící se ulcerace, neuropatie, bolesti kloubů, jak uvádíme v tabulce 6.4. Lékaři z jiných oblastí vědí, že imunokomplexové choroby mají velmi pestré projevy a stejně je to tedy i v těch případech, kdy podstatou imunokomplexu je kryoglobulin (15, 16). Smíšená kryoglobulinemie může poškozovat ledviny a vytvářet v nich obraz membranoproliferativní glomerulonefritidy (28–38).

Několik projevů kryoglobulinemie u našich pacientů ilustrují obr. 6.1–6.5.

Kryoglobulinemie III. typu je způsobena polyklonálními imunoglobuliny s charakterem kryoglobulinu. Často bývá asociovaná s chronickou hepatitidou C, která vyvolává lymfoproliferativní odpověď. Ta se může transformovat do maligní lymfoproliferace, frekvence přechodu dosahuje až 10%. Typické projevy této formy jsou artralgie a kožní purpura, podobně jako u II. typu kryoglobulinemie (28–37).

U Waldenströmovy makroglobulinemie se frekvence symptomatické kryoglobulinemie pohybuje kolem 10%. V roce 2005 Dimopoulos popsal nález monoklonálního kryoglobulinu u 20% ale klinicky významné příznaky kryoglobulinemie pouze u 5% (32).

Tato fakta jsou důvodem, abychom u každého pacienta s MW po stanovení diagnózy

Tab. 6.4 Typy kryoglobulinů a jejich charakteristika

Typ	Frekvence	Klonální původ	třída	Obvyklé koncentrace	Hlavní klinické příznaky	Asociovaná onemocnění
I	10–25 %	Monoklonální	Nejčastěji IgM kappa, vzácněji IgM lambda, IgG, vzácně IgA nebo volné lehké řetězce	5–20 g/l	Gangréna, akrocyanóza, Raynaudův syndrom	Lymfoproliferativní onemocnění (MGUS, Waldenströмова makroglobulinemie, myelom aj.)
II	25–60 %	Monoklonální + polyklonální	Monoklonální Ig (zpravidla IgM kappa, vzácně IgG) chovající se jako autoprotilátka proti polyklonálnímu IgG (vykazuje tedy aktivitu revmatoidního faktoru)	1–5 g/l	Purpura, artralgie, poškození jater, ledvin, neurologické postižení	Systémová autoimunitní onemocnění (Sjögrenův syndrom, SLE, RA) Lymfoproliferativní onemocnění (NHL) Solidní tumory Nemoc chladových aglutininů Infekce: HCV, HBV, HIV Esenciální smíšená kryoglobulinemie (Neznámá příčina)
III	25–60 %	Polyklonální (nebo: oligoklonální** + polyklonální)	Jedna nebo více tříd	< 1 g/l	Purpura, artralgie, poškození jater	Systémová autoimunitní onemocnění (SLE, RA) Gastrointestinální choroby Solidní tumory Infekce: HBV, HCV, HIV, EBV, CMV aj. Esenciální smíšená kryoglobulinemie (Neznámá příčina)

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu; SLE – systémový lupus erythematosus; RA – revmatoidní artritida; NHL – non-hodgkinský lymfom; HCV – virus hepatitidy C; HBV – virus hepatitidy B; HIV – virus získané lidské imunodeficiency; EBV – virus Epstein-Barrův; CMV – cytomegalovirus

*Frekvence jednotlivých typů kryoglobulinů se může značně lišit podle toho, od jakých pacientů jsou do laboratoře posílány vzorky (hematoonkologičtí pacienti mají převážně typ I, revmatologičtí pacienti a pacienti z infekčních ambulancí/klinik převážně typy II a III)

**Pokud je termín oligoklonální použit ve smyslu dva a více různých monoklonálních imunoglobulinů, vylučuje se někdy kryoglobulin takového složení do podkategorie IIB

Obr. 6.1 a 6.2 Kryoglobulinemie s kožními defekty způsobenými vaskulitidou

nechali vyšetřit i případnou přítomnost kryoglobulinu. Pokud ji prokážeme, je nutno tomu trvale uzpůsobit formu transportu vzorků do laboratoře.

Laboratorní průkaz kryoglobulinů

Kryoproteiny jsou bílkoviny, které reverzibilně precipitují, popř. gelifikují při teplotách nižších než 37 °C a po zahřátí se znovu rozpustí. Klinicky nejvýznamnější jsou kryoglobuliny, o kterých bude stručně pojednáno v následujícím textu. Kryoprecipitační vlastnosti však může vykazovat také fibrinogen (40–47).

Podle Broueta et al. (39) dělíme kryoglobuliny do tří typů (Tabulka 6.4).

U typu II a III hovoříme o smíšené kryoglobulinemii.

U kryoglobulinů s monoklonální komponentou (typ I a II) je tato monoklonální komponenta nejčastěji třídy IgM. Udává se, že asi u 10 % pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií vykazuje monoklonální IgM kryoprecipitační vlastnosti (může jít o kryoglobulin typu I nebo i typu II), jak popisuje Dimopoulos (32).

Při podezření na přítomnost kryoglobulinu nebo kryofibrinogenu indikujeme jeho průkaz v laboratoři. Ten je v principu jednoduchý, ale vyžaduje odběr, transport a zpracování vzorku při 37 °C. Vždy odebíráme vzorek srážlivé a nesrážlivé krve k získání séra, resp.

plazmy. Je doporučen odběr nalačno a do zkumavek bez separačního gelu, aby se předešlo možným interferencím. Zkumavky i odběrové jehly musí být před odběrem předeřáté na 37 °C! V laboratoři je třeba po převzetí vzorek ponechat nejméně 30 minut (recentní doporučení uvádí dokonce dobu 2 hodin) při 37 °C a poté centrifugovat při 37 °C. Získané vzorky (sérum a plazmu) poté uložíme do lednice, kde je denně pozorujeme po dobu jednoho týdne. Zatímco kryoglobuliny I. typu vytvoří kryoprecipitát zpravidla do druhého dne (obr. 6.6), kryoglobuliny II. a zejména III. typu mohou vytvářet kryoprecipitát až s několika denní latencí. Kliničtí lékaři by měli vědět, že na výsledek budou čekat přibližně 1 týden

Obr. 6.3 a 6.4 Nekróza vzniká důsledkem kryoglobulinemie při prochlazení



(není proto možné ho požadovat ve statimovém režimu).

Některé laboratoře mohou požadovat odběr dvou zkumavek srážlivé a dvou zkumavek nesrážlivé krve; po výše popsaném zpracování pak sérum, resp. plazmu z jedné zkumavky uchovávají při 37 °C a z druhé zkumavky v lednici. Výhodou je možnost porovnat v *teplém* a *chladném* vzorku elektroforetický obraz a koncentrace imunoglobulinů, popř. i dalších bílkovin. Nevýhodou je komplikovanější zpracování.

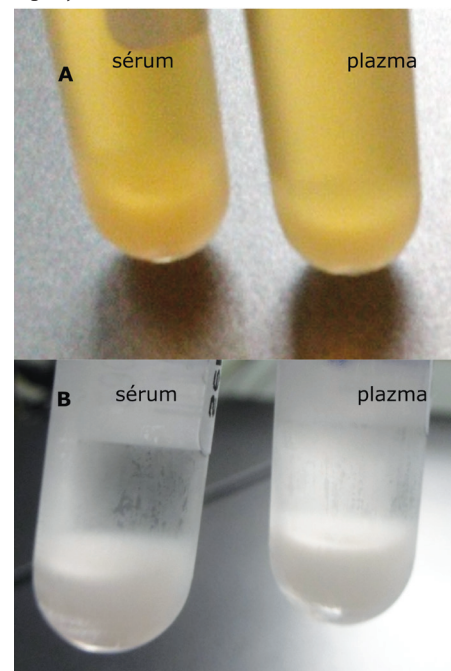
V případě nálezu kryoprecipitátu je zásadní odlišit, zda je přítomen v séru i plazmě nebo pouze v plazmě. V prvním případě se jedná o kryoglobulin, ve druhém případě o kryofibrinogen. Podle potřeby můžeme kryoprecipitát charakterizovat odsátím supernatantu a opakovaným promytím chladným fyziologickým roztokem nebo fosfátovým puforem (PBS). Po každém odsátí supernatantu a napipetování

promývacího roztoku je nutné vzorek okamžitě uložit zpět do lednice a počkat, až se kryoprecipitát znovu dokonale vytvoří (nejlépe do druhého dne), někteří autoři místo toho doporučují centrifugaci v chlazené centrifuzě po každém promytí. Je doporučeno promýt vzorek třikrát a poté precipitát rozpustit v promývacím roztoku zahřátém na 37 °C. Následně provedeme elektroforézu (obr. 6.6) a imunofixaci. Výhodná zde může být kapilární elektroforéza a imunosubtrakce, neboť tyto analýzy probíhají při teplotě blízké 37 °C. Při použití gelové elektroforézy s instrumentací a reagensii firmy Sebia se nám osvědčila úprava vzorku Fluidilem (obr. 6.7); někteří autoři doporučují před elektroforézou ošetřit vzorek redukčním činidlem, např. β-merkaptoethanolem nebo dithiothreitem. V každém případě vzorek ponecháme při 37 °C do odečtení výsledku pro případ, že se napoprvé

Obr. 6.5 Poškození ušního boltce při kryoglobulinemii



Obr. 6.6 Vzhled kryoprecipitátu ve vzorku séra a plazmy; A – před promytím, B – po promytí fyziologickým roztokem



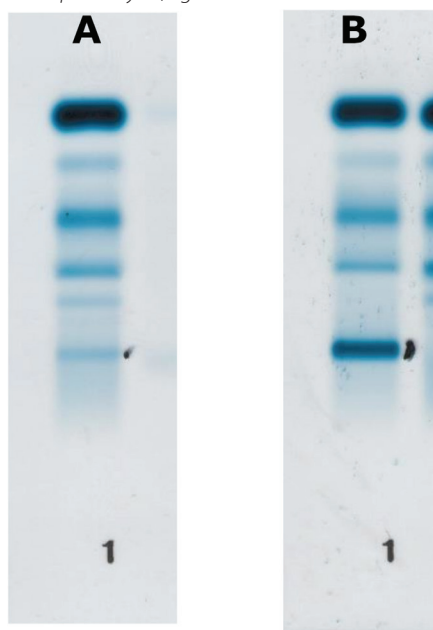
vyšetření nepovede a bude třeba ho opakovat za modifikovaných podmínek.

Existuje také několik metod, kterými můžeme odhadovat kvantitu kryoprecipitátu – jako kryokrit vyjadřující v podstatě objemový podíl kryoprecipitátu na celkovém objemu vzorku séra, jako koncentraci celkové bílkoviny a/nebo imunoglobulinů (IgG + IgM + IgA) v promytém precipitátu, popř. rozdíl koncentrací imunoglobulinů ve vzorku uchovávaném při 37 °C a vzorku uchovávaném v lednici.

Obr. 6.7 Elektroforéza vzorku zahřátého na 37 °C s kryoglobulinem IgM kappa

A – bez úpravy Fluidilem, denzitometrická hodnota M komponenty 2,1 g/L

B – s úpravou Fluidilem, denzitometrická hodnota M komponenty 14,2 g/L



Odlišení kryoglobulinu typu I a II nemusí být vždy snadné. Je důležité vždy indikovat stanovení revmatoidního faktoru (RF). U typu I je jen vzácně pozitivní (dle níže citované studie u 6,5 % pacientů v séru a u žádného ze 139 testovaných pacientů v kryoprecipátu). U typu II a III lze teoreticky očekávat pozitivitu RF, přestože v největším publikovaném souboru pacientů (43) se jeho průkaz překvapivě zdařil jen v menšině případů.

U všech případů smíšené kryoglobulinemie (typy II a III) musíme bezpodmínečně pomýšlet na možnost infekce virem hepatitidy C a ordinovat příslušná vyšetření.

Při podezření na kryoglobulinemickou vaskulitidu indikujeme také stanovení složek komplementu (C3, C4) a CH50.

Další výběrově indikovaná laboratorní vyšetření směřují k potvrzení či vyloučení asociovaných onemocnění uvedených v Tabulce I (průkaz dalších uvedených infekčních agens či protilátek proti nim, autoprotilátky v séru aj.).

Na závěr je třeba zmínit, že není-li kryoglobulin laboratorně prokázán, ale klinické podezření na kryoglobulinemii jako pravděpodobnou příčinu pacientových obtíží trvá, pokus o detekci kryoglobulinu nejméně jednou zopakujeme. I při dodržení všech preana-

lytických podmínek na špičkovém pracovišti bylo mezi opakovaně testovanými pacienty, u nichž při prvním vyšetření kryoglobulin nebyl prokázán, zaznamenáno 9 % pozitivních výsledků (43).

Podrobná doporučení pro detekci kryoglobulinů a interpretaci nálezu, vycházející z vlastních dlouhodobých zkušeností, recentně publikovali autoři z imunologické laboratoře nemocnice Edouarda Herriota v Lyonu (44).

4 Stanovení diagnózy

Onemocnění nese jméno po autorovi jeho prvního popisu, Janu Waldenströmovi, který byl zveřejněn v roce 1944, viz obr. 6.8. Mezinárodní klasifikace nemocí definuje diagnózu Waldenströмова makroglobulinemie (MKN-10 kód C88.0) následovně: přítomnost M-IgM, infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem – tedy klonálními lymfocyty, lymfoplazmocytoidními buňkami a plazmocyt. Typický imunofenotyp je CD19, CD20 a negativní CD5, CD10 a CD23. Tento typ lymfomu není tvořen jen jedním morfologickým typem buněk, proto se stanovit diagnózu z aspirátu kostní dřeně obvykle nedaří. Stanovení diagnózy lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně dle Owena (2003) také neobsahuje žádné procentové kritérium patologických buněk v kostní dřeni na rozdíl od mnohočetného myelomu (48). To zdůrazňujeme, protože v publikacích z Mayo Clinic byla a je stále používána definice vyžadující 10 % podíl patologických buněk v kostní dřeni (49). Toto procentové kritérium však nebylo skupinou zvanou *International*

Workshop on Waldenström macroglobulinaemia akceptováno (50).

Definice dle Owena také neobsahuje hraniční koncentraci M-IgM na rozdíl od mnohočetného myelomu, protože koncentrace M-IgM nekoreluje s mírou infiltrace kostní dřeně. Koncentrace M-IgM závisí mimo jiné na poměru klonálních lymfocytů, lymfoplazmocytů a plazmocytů. Pokud je více patologických plazmocytů a méně patologických lymfocytů, tvoří se více M-IgM, pokud je více patologických lymfocytů a méně patologických plazmocytů, tvoří se méně M-IgM.

A proto se setkáváme s pacienty, kteří mají masivní infiltraci kostní dřeně a jen nevelkou koncentraci M-IgM a naopak. Na rozdíl od mnohočetného myelomu u MW není přímá závislost koncentrace M-IgM na míře infiltrace v kostní dřeni (48)!

Uvádí se i možnost transformace MGUS typu IgM do mnohočetného myelomu typu IgM, ale tyto případy jsou podstatně vzácnější a odlišit tyto dvě jednotky není zcela jednoduché, jak popisuje Elba (51). Diagnózy, připadající v úvahu při průkazu IgM, uvádí tabulka 6.5.

Termín asymptomatická (doutnající) Waldenströмова makroglobulinemie se používá pro případy, kdy je v kostní dřeni jednoduše infiltrace odpovídající lymfoplazmocytárnímu lymfomu a nejsou přítomny příznaky nemoci, které by zhoršovaly kvalitu života člověka a není nutná léčba. Termín symptomatická Waldenströмова makroglobulinemie znamená, že tato nemoc již snižuje kvalitu života člověka a je třeba ji léčit.

Obr. 6.8 Fotografie Jana Waldenströma a první popis choroby, která nese jeho jméno



Waldenströмова makroglobulinemie

Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III–IV, 1944.

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Uppsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

Submitted for publication September 2, 1943.

Maligní lymfoplazmocytární proliferace v kostní dřeni tvořící monoklonální IgM imunoglobulin

Tab. 6.5 Klinické jednotky spojeny s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2021
Viz Marie Gerz, et al. (49) a doporučení European Myeloma Network z roku 2018 (50)

	Monoklonální imunoglobulin typu IgM	Příznaky nádorové masy, infiltrace kostní dřeně (anémie) anebo lymfadenopatie	Infiltrace kostní dřeně	Symptomy způsobené monoklonálním IgM
MGUS-IgM	+	–	–	–
Asymptomatická (doutnající) Waldenströмова makroglobulinemie	+	–	+	–
S IgM související poruchy (<i>IgM-related disorder</i>) ■ chladové aglutininy ■ typ II kryoglobulinu, neuropatie ■ amyloidóza z lehkých řetězců ■ další velmi vzácné poruchy způsobené vazbou M-IgM na antigeny lidského těla	+	–	±	+
Symptomatická Waldenströмова makroglobulinemie	+	+	+	±

Jak již výše uvedeno, pacienti s aktivní nemocí mají občas závažné koagulační problémy, protože M-IgM může interferovat s koagulační kaskádou a pak je provedení trepanobiopsie spojeno s určitým rizikem. A v této situaci je přínosné flowcytometrické vyšetření kostní dřeně (52–53).

Se stanovením diagnózy souvisí dnes i podrobnější molekulárně biologické vyšetření, které bylo ale v časopise Klinická onkologie i v další české literatuře opakovaně podrobně diskutováno (54–58). Tyto citované práce objasňují význam mutací v lymfoplazmocytárních buňkách v genu pro MYD88, které jsou přítomny u většiny pacientů a význam mutace v genu pro CXCR4, která je přítomna přibližně u třetiny pacientů. Detekce mutace *MYD88* je podstatná pro volbu vhodné terapeutické strategie, protože inhibitor BTK ibrutinib má největší účinek u pacientů s mutovaným *MYD88* a wt *CXCR4*.

V databázi PubMed je do roku 2022 pouze jedna práce, zaměřená na analýzu zobrazení MW metodou FDG-PET/CT. Celkem 35 pacientů podstoupilo toto vyšetření před zahájením léčby. Kombinované PET/CT zobrazení detekovalo pozitivní nálezy u 83 % pacientů se symptomatickou chorobou, zatímco konvenční CT nacházelo patologické nálezy pouze u 20 % vyšetřených. Abnormální signál z kostní dřeně byl ale detekován jen u 43 % pacientů. Autoři této práce uzavírají, že FDG-PET/CT může pomoci upřesnit množství patologické tkáně (59). Fakt, že jen necelá polovina pacientů měla zvýšenou akumulaci FDG v kostní dřeni, i když u nich byla histologicky prokázána její infiltrace, se vysvětluje nízkou proliferační rychlostí patologických buněk, která je spojena s nízkou FDG-aviditou.

Aktivita nemocí se hodnotí dle vývoje celkového a monoklonálního imunoglobulinu. Obě metody informují o vývoji koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, ale dle našich pozorování se progresi výrazněji odráží v dynamice zvyšování celkového IgM (stanovený nefelometrií) než v dynamice zvyšování monoklonálního IgM (stanovený elektroforézou a následnou denzitometrií). Proto u těchto pacientů sledujeme jak vývoj koncentrace monoklonálního IgM, tak i vývoj koncentrace polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM IgA stanovených nefelometrií.

S progresí či ústupem nemoci souvisí také vývoj koncentrace hemoglobinu. U pacientů, u nichž byla vstupně zvýšená hodnota CRP (jako projev lymfoplazmocytárním lymfomem vyvolané zánětlivé reakce), lze i na CRP pohlížet jako na ukazatel aktivity choroby (60).

Vývoj poměru volných lehkých řetězců je u této choroby přehližený ukazatel, ale dle

citovaných publikací (4, 60, 61, 62, 63) a i vlastních zkušeností taktéž odráží vývoj aktivity nemoci. Poměr FLC je obsažen i v prognostickém indexu pro transformaci MGUS-IgM do symptomatické formy MW (4).

5 Léčba

IgM gamapatie se pomalu kontinuálně vyvíjí z MGUS-IgM přes asymptomatickou formu do symptomatické formy MW, která již vyžaduje léčbu. A tak bylo nutno řešit otázku, kdy je optimální zahájit léčbu? Odpovědi na tuto otázku byly opakovaně publikovány (49, 50, 60, 64). V současnosti jsou platná doporučení pro zahájení léčby uvedena v tabulce 6.6.

Někteří pacienti s výrazně zvýšenou hodnotnou M-IgM a infiltrací kostní dřeně přesahující 30 % nemusí mít žádné symptomy a roky nevyžadují léčbu, a to i při koncentraci celkové bílkoviny kolem 100 g/l. Naopak pacienti s nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a minimální infiltrací kostní

Tab. 6.6 Indikace pro zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinémie dle European Myeloma Network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias (50, 64) a dle doporučení České myelomové skupiny, které publikoval v roce 2022 Kaščík a kol. (60)

Klinické indikace pro léčbu
Horečka způsobená nemocí, noční pocení, úbytek hmotnosti, patologická únava neboli projevy systémové zánětlivé reakce
Lymfadenopatie, která je buď symptomatická nebo takzvaně bulky (≥ 5 cm v maximálním rozměru)
Hyperviskozita
Symptomatická hepatomegalie a/nebo splenomegalie
Symptomatická organomegalie nebo infiltrace orgánu či tkáně
Periferní neuropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Laboratorní indikace pro léčbu
Symptomatická kryoglobulinemie
Anémie způsobená chladovými aglutininy
Imunitní hemolytické anémie a/nebo trombocytopenie
Amyloidóza z lehkých řetězců způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Nefropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Anémie, hemoglobin ≤ 100 g/l
Trombocytopenie, počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$

dřeně mohou již vyžadovat léčbu, protože monoklonální imunoglobulin poškozuje tělo nemocného (neuropatie, amyloidová depozita, anémie s chladovými aglutininy, kryoglobulinemie). Symptomatická hyperviskozita je vzácná při koncentraci celkového IgM pod 40 g/l, obvykle se začíná manifestovat až při koncentraci IgM nad 40 g/l. Příznaky nemoci zůstávají v průběhu času stejné a jsou zachyceny již ve starší citovaných publikací českých a slovenských autorů (1–3, 6, 10–27), zatímco názory na optimální léčbu se rychle mění a cílem tohoto textu je hlavně nastavit zrcadlo vývoji názorů na léčbu z pohledu roku 2022.

5.1 Léčba v letech minulých

Prvním lékem, dnes již nepoužívaným, byl chlorambucil (Leukeran) a posléze i další alkylační cytostatika a později jejich kombinace. Na přelomu tisíciletí se krátkodobě dostaly do popředí kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem, které nás lékaře zpočátku fascinovaly vysokým počtem léčebných odpovědí, ale po prvním nadšení začaly přicházet zprávy o vysoké frekvenci hematologických komplikací (dlouhodobý dřeňový útlum, vysoká frekvence vzniku myelodysplastického syndromu (MDS) s přechodem do akutní myeloidní leukemie (AML)). Tyto pozdní hematologické komplikace vedly k opuštění kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem, přesněji řečeno k nedoporučení používat tuto kombinaci v první nebo ve druhé linii léčby. Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem dnes může být zvažována pouze u velmi pokročilých forem nemoci, když již není, co jiného, méně toxického, nabídnout. Každopádně dnes nelze nabízet kombinaci fludarabinu s cyklofosfamidem pacientům v rámci první či druhé linie léčby. Intenzivní léčebné režimy, používané pro léčbu agresivních lymfomů, přestaly být v této indikaci také používány, protože byly zbytečně toxické (60, 65, 66, 67).

5.2 Přínos antiCD20 protilátek pro léčbu MW

Z pohledu imunofenotypu patologických buněk patří lymfoplazmocytární lymfom, morfologický podklad Waldenströmovy makroglobulinemie, do skupiny, kterou nazýváme *CD20 pozitivní lymfoproliferace*. A proto

je rituximab dnes již standardní součástí léčby této nemoci. Díky nepřítomnosti dlouhodobé toxicity a absence myelosupresivního působení je součástí všech léčebných kombinací, používaných pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie.

Rituximab samotný však nedosahuje dostatečné léčebné odpovědi. Počet léčebných odpovědí (MR and PR) dosahuje < 55 % a je podstatně horší, než jsou výsledky kombinovaných režimů. Autoři metaanalýzy publikovaných dat dospěli k závěru, že počet léčebných odpovědí je vyšší po léčbě dvojkombinací než po monoterapii rituximabem (73 % vs. 44 %) (68).

Rituximab má dokonce nižší počet léčebných odpovědí než alkylační cytostatika, chlorambucil anebo kladribin. Proto samotný rituximab je doporučován autory z Mayo Clinic pouze pro pacienty s periferní neuropatií způsobenou monoklonálním imunoglobulinem IgM, kteří ale při komplexním vyšetření nemají symptomatickou formu MW (49, 69, 70).

Podání antiCD20 protilátek, jako je rituximab, je spojeno s rizikem dočasného vzestupu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, aniž by to znamenalo progresi. Tomuto fenoménu se říká *IgM-flare*. Dočasný vzestup koncentrace M-IgM může zvýšit viskozitu séra. Při kombinaci rituximabu s chemoterapií je tento fenomén méně výrazný, ale také jej pozorujeme u našich pacientů (71).

Proto se někdy v případech vyšší koncentrace celkové bílkoviny a M-IgM přidávají antiCD20 monoklonální protilátky až od druhého cyklu léčby. Na zvážení je udržovací léčba rituximabem i když ne zcela ve všech studiích byla přínosem (72).

Rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem byl dlouho zlatým standardem, ve druhém desetiletí tohoto století byl považován za optimální kombinaci dosahující maximální efekt při minimálních nežádoucích účincích.

Rituximab a cyklofosfamid dosahuje 83 % celkových léčebných odpovědí (*Overall Response Rate – ORR*) při minimální toxicitě a dvouletém bezpříznakovém přežití (*progression free survival – PFS*) je 67 % a dvouleté tumor specifické přežití je 90 % (73). Recentní analýza 72 pacientů z Mayo Clinic, léčených kombinací rituximab, cyklofosfa-

mid a dexametazon popisuje 83 % léčebných odpovědí (ORR), medián PFS byl 35 měsíců a medián celkového přežití (*overall survival – OS*) byl 95 měsíců (74).

Rituximab je používán již více než 20 let. Byl schválen pro klinickou praxi agenturou FDA (*Food and Drug Administration*) v listopadu roku 1997 a evropskou agenturou EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) v červnu roku 1998.

Pro pacienty s Waldenströmovou makroglobulinemií byl rituximab standardně používán s cyklofosfamidem (60, 73, 74) a nověji s bendamustinem.

V dalších letech byly testovány jak protilátky s jiným cílem, s, nebo bez navázaného toxinu, tak probíhaly snahy o optimalizaci antiCD20 monoklonální protilátky s cílem zvýšit vazebnou kapacitu na CD20 antigen, nebo zvýšit aktivitu této protilátky.

Ofatumumab byl syntetizován tak, aby se vázal na nový membránový epitop, a tedy vedl k výraznější, na komplementu závislé, cytotoxicitě ve srovnání s rituximabem (75). Ale i přes vyšší vazebnou kapacitu nebyla prokázána superiorita ofatumumabu nad rituximabem v rámci srovnávací studie u pacientů folikulárním lymfomem.

Nicméně podání ofatumumabu se objevilo v doporučení pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie z roku 2016 (76) a v odborné literatuře je několik publikací, které pozitivně hodnotí použité této látky u pacientů s MW a doporučují ji pro léčbu pacientů s MW (77–79). Další testovanou látkou byl obinutuzumab. Obinutuzumab je typ II anti-CD20protilátka, s nižší cytotoxicitou závislou na komplementu, ale s větší intenzitou buněčné cytotoxicity závislé na protilátce. Obinutuzumab je *in vitro* více účinný než rituximab (80). Srovnávací studie rituximabu, ofatumumabu a obinutuzumabu provedené *in vitro* a na xenograftovém modelu uvádějí, že právě obinutuzumab je z těchto tří antiCD20 monoklonálních protilátek nejúčinnější (80). A proto právě obinutuzumab používáme u pacientů netolerujících rituximab, pokud se nám podaří získat souhlas plátce zdravotní péče (81). Zatím pouze jedna klinická studie začlenila obinutuzumab do léčby Waldenströmovy makroglobulinemie v kombinaci s idelalisibem (82).

5.3 Bendamustin

Výsledky léčby MW kombinací rituximabu, cyklofosfamidu 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, cyklofosamid 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 cyklofosamidem a rituximabem neboli bendamustin s rituximabem dosáhl delší léčebné odpovědi než režim rituximab cyklofosamid 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, cyklofosamidem 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, cyklofosamidem a dexametazonem dosáhla ORR 96 %. Dvouleté PFS dosáhlo z dříve neléčené skupiny pacientů 88 % po kombinaci s bendamustinem a vs. 61 % po kombinaci s cyklofosamidem ($p = 0,07$).

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

Tab. 6.7 Srovnávací studie rituximab + cyklofosamid + 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 kombinací cyklofosamid, 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, cyklofosamid a dexametazon

měsíců. Dvouleté PFS bylo 66 % po bendamustinu vs. 53 %; po režimu s cyklofosfamidem ($p = 0,08$). A tyto výsledky byly nezávislé na MYD88 statusu (89).

A tato fakta doplnila metaanalýza používaných režimů z roku 2016 (90).

A proto je v letech 2021 a i v roce 2022 preferován pro pacienty s MW režim bendamustin a rituximab.

Pouze v případě infiltrace centrálního nervového systému (Bing Neel syndrom) je preferován léčba pronikající přes hematocefalickou bariéru (60, 64) a dle prvních zpráv také ibrutinib překonává hematocefalickou bariéru a dosahuje rychle ústupu symptomů a ústupu infiltrace nervového systému na zobrazovacích vyšetřeních (91).

Účinek kombinace bendamustin a rituximab lze zvýšit ještě přidáním bortezomibu, ale zvýší se tak i toxicita léčby (92, 93).

5.4 Použití léků u MW, které se standardně používají pro léčbu myelomu

5.4.1 Thalidomid a lenalidomid

Nové léky, které v klinických studiích prokázaly přínos pro pacienty s mnohočetným myelomem, jsou také účinné u MW. Kombinace rituximabu s thalidomidem dosáhla celkové léčebné odpovědi (ORR) u 72 % pacientů, ale neuropatie byla závažnou komplikací této léčby (94). A proto další studie testovaly lenalidomid.

Rituximab v kombinaci s lenalidomidem dosáhl ve studii z USA 50 % ORR, ale jen 25 % PR (95). Ve studii z Francie dosáhl lenalidomid v monoterapii pouze ORR 29 % a taktéž k nežádoucím účinkům patřila anémie (96).

Imidy, thalidomid a lenalidomid mají potenciál u části pacientů přinést v kombinaci s rituximabem léčebnou odpověď. Mají však potenciál zhoršit subklinickou neuropatii, která nebyvá u pacientů s MW zřídka, a prohlubují anémii. Imidy určitou účinnost u MW mají, ale jiné léky jsou účinnější (49).

5.4.2 Bortezomib

Bortezomib má potenciál dosáhnout léčebné odpovědi nejen u mnohočetného myelomu, ale také u MW. Dimopoulos na to poukázal téměř před 12 lety (97, 98). Klinické

studie, které s tímto lékem proběhly, prokázaly léčebnou odpověď (ORR) s rozmezí 81–96 %. Bortezomib byl použit jak ve schématu s aplikací 2× týdně první dva týdny ve třítydenním intervalu, tak i s aplikací 1× týdně (99, 100, 101). Mutace CXCR4 snižuje počet léčebných odpovědí při léčbě bortezomibem (102).

Kombinace rituximabu a bortezomibu, podávaného 1× týdně u dříve neléčených nemocných vedla k parciální remisi u 23 z 26 pacientů a roční bezpříznakové přežití (PFS) bylo 79 % (103). Skupina nazvaná *The European Myeloma Network* použila podobný protokol (bortezomib + rituximab + dexametazon) také u dříve neléčených nemocných. První cyklus proběhl bez rituximabu s cílem snížit riziko IgM-flare. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) byl 85 %, medián PFS byl 42 měsíců a tříleté celkové přežití (OS) bylo 81 % (104).

Periferní neuropatie byla v průběhu léčby diagnostikována u 46 %. Bortezomib-rituximab-dexametazon je tedy také alternativou pro léčbu relapsu, ale je třeba pečlivého sledování a vyhodnocování míry neuropatie, která po zahájení léčby nastupuje docela časně (104).

Kombinace s bortezomibem byla taktéž testována u pacientů s nemocí chladových aglutininů, počet léčebných odpovědí (RR) zde však byl jen 32 % (105). A to je podstatně slabší výsledek než při léčbě nemoci chladových aglutininů kombinací rituximabu a bendamustinu s 78 % celkových léčebných odpovědí, 53 % kompletních remisí a trváním léčebné odpovědi více než 88 měsíců (106). Ale bortezomibový režim se osvědčil u pacientů se získaným von Willebrandovým syndromem (107, 108).

Bortezomib je tedy účinný, ale je provázen nepřehlédnutelnou neuropatií u pacientů s MW. Jeho účinnost byla potvrzena opravdu již velkým počtem publikací (109, 110), takže spolu s okolností, že generické preparáty zlevnily léčbu, tyto kombinace představují reálnou možnost i pro naše pacienty.

5.4.3 Karfilzomib

Karfilzomib je dalším z této skupiny, na rozdíl od bortezomibu nepatří do spektra jeho nežádoucích účinků neuropatie, a přitom má u MW docela vysokou účinnost. Kombinace

karfilzomib, dexametazon a rituximab u pacientů dříve neléčených dosáhla ORR 87 %, u 10 % PR a u 10 % VGPR. Po dvou letech 65 % léčených zůstávalo bez progresu nemoci. Periferní neuropatie anebo kardiomyopatie při léčbě postihly jen 3 % léčených (111). V další retrospektivní analýze profitovalo z karfilzomibu šest ze šesti pacientů s MW (112). Karfilzomib v kombinaci s antiCD20 monoklonální protilátkou je tedy také účinný režim pro pacienty s MW, ale u nás hůře dostupný než bortezomib (111–113).

5.4.4 Ixazomib

Nejmladší zástupce této skupiny léků si ponechává stejnou výhodu jako karfilzomib (absence neurotoxicity), ale navíc k jeho přednostem patří perorální podávání. A tak není divu, že je mu věnována spousta pozornosti v souvislosti s MW. Perorální inhibitor proteazomu, ixazomib, při kombinaci s dexametazonem a rituximabem v souboru 26 pacientů dosáhl celkové léčebné odpovědi u 96 % pacientů, parciální remise u 77 % a u 19 % bylo dosaženo VGPR. Medián PFS byl 40 měsíců. Medián intervalu k dosažení léčebné odpovědi byl pouze 8 týdnů. Tato studie ukazuje, že ixazomib by v budoucnu mohl být často používaným lékem u MW (114).

V roce 2022 byly zveřejněny první výsledky evropské studie s ixazomibem a rituximabem, tentokrát u relabujících pacientů. Pacienti dostali 8 cyklů rituximabu, ixazomibu. Počet ORR dosáhl 71 %, což je u předléčených pacientů dobrý výsledek, ve 14 % případů se jednalo o VGPR. Medián trvání léčebné odpovědi byl 36 měsíců (115). A u pacienta s nemožností dojíždět na infuzní léčbu byl účinný i ixazomib v monoterapii (116). Citované publikace naznačují, že ixazomib může být tím optimálním inhibitorem proteazomu pro pacienty s MW dobrou účinností, ale i tolerancí a že bychom jej měli zvažovat i u našich pacientů (117).

5.5 Ibrutinib

Dalším lékem, který přinesl pokrok pro léčbu MR, je ibrutinib. Farmakodynamiku a farmakokinetiku velmi podrobně popsali Mihályová a Ďuraš (118). Pro naše pacienty s MW sice nepředstavuje lék první volby, ale při recidivě nemoci může být účinnou zbraní. Uvedeme několik dat o jeho účinnosti.

V rámci klinické studie dostávalo ibrutinib 63 relabujících či refrakterních pacientů. U této skupiny pacientů bylo dosaženo 73 % PR a celkový počet léčebných odpovědí (ORR) činil 90,5 %. Dvouleté PFS a OS bylo 69,1 % a 95,2 %. Medián do dosažení léčebné odpovědi byl pouze 4 týdny (119). Průjem, krvácení a fibrilace síní byly nejčastější nehematologické toxicity (10,7 %) (120). Ibrutinib je však třeba podávat dlouhodobě, protože po jeho přerušení dochází k rychlému vzestupu M-IgM (121). Pacienti s nemutovaným genem MYXD mají nižší počet celkových léčebných odpovědí (PRR) (122).

V multicentrické studii, která zahrnovala 31 pacientů refrakterních na režim s rituximabem, byla v rámci druhé linie použita léčba ibrutinibem. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 90 % a parciální remise dosáhlo 71 %. Osmnáctiměsíční bezpříznakový interval (PFS) dosáhlo 86 % a po 18 měsících od zahájení léčby žilo 97 % léčených (123). Z této studie vyplývá, že právě pacienti refrakterní na iniciační léčbu či s relapsem v krátkém intervalu od ukončení léčby první linie, jsou vhodnými kandidáty této léčby. A v této indikaci jej používáme i u našich pacientů, jak ilustrujeme v závěru článku popisem 4 pacientů léčených ibrutinibem.

U dříve neléčených třiceti nemocných dosáhl ibrutinib v monoterapii PR u 80 % a přitom nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty s *wild-type* nebo mutovaným MYD 88. Fibrilace síní byla popsána u 10 % léčených (124).

U dříve neléčených nemocných jiní autoři popsali ORR u 100 % a PR z 83 % (125).

Další informace o účinnosti ibrutinibu jsou z registrů, tedy informace přicházejících ne z klinických studií, ale z reálného života. Při hodnocení 80 pacientů léčebných ibrutinibem bylo dosaženo ORR v 91 % a 18měsíčních PFS u 82 % léčených. Ale 21 pacientů přerušilo léčbu pro její toxicitu, opět dominovala fibrilace síní u 11 % léčebných. Vzestup M-IgM po ukončení léčby byl pozorován u 36 pacientů (126).

Zatím jsou zveřejněny výsledky první studie, do níž byli pozváni dříve neléčení pacienti, kteří byli randomizováni mezi skupinou rituximab + ibrutinib a rituximab + placebo.

Při hodnocení po 30 měsících léčby byl PFS ve skupině rituximab + ibrutinib 82 %

a ve skupině rituximab + placebo jen 28 % ($p < 0,001$). Benefit kombinace ibrutinib + rituximab oproti rituximab + placebo byl nezávislý na MYD88 nebo CXCR4 genotypu. Pacienti s kombinací rituximab-ibrutinib měli signifikantní vzestup hemoglobinu oproti druhé skupině (73 % versus 41 %, $P < 0,001$) (127, 128).

Pochopitelně toxicita byla vyšší ve skupině ibrutinib + rituximab než ve skupině placebo + rituximab a opět zahrnovala fibrilaci síní (12 % vs. 1 %) a hypertenzi (13 % vs. 4 %).

Účinnost ibrutinibu souvisí s dávkou, pacienti s dávkou nižší než 97 % plánované, měli kratší PFS (129). Přerušení ibrutinibu na interval delší jednoho týdne je spojen se čtyřnásobným rizikem progresu. Pokud již jednou léčba ibrutinibem začne, je ji třeba podávat dlouhodobě a compliance je předpokladem léčebného úspěchu. Přerušení podávání ibrutinibu je spojeno i s dalšími nežádoucími reakcemi typu horeček, nočních potů, bolestí kloubů a hlavy. A proto i když je plánovaná jiná léčba při malé efektivitě ibrutinibu, tak by podávání ibrutinibu mělo pokračovat do zahájení další linie léčby, aby nedošlo k rebound fenoménu (130).

Léčba ibrutinibem v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem byla prověřena i dalšími velkými studiemi a byla shledána účinnou (131–136).

Lékaři, kteří jej indikují, si ale musí být vědomi jeho nežádoucích účinků. Ibrutinib může způsobovat krvácivé komplikace, a tak je nutno pečlivě zvažovat, zda může současně probíhat antiagregační či antikoagulační léčba. Antitrombotickou léčbu je možné ponechat ale za přísného sledování tolerance. V případě, že by pacienti brali warfarin, tak se doporučuje přechod na nízkomolekulární heparin anebo přímá antikoagulancia.

Dále je nutno respektovat interakce mezi ibrutinibem a dalšími léky (digoxin, dabi-gatran, varapamil a amiodaron). Interakce byly popsány taktéž s některými antibiotiky (makrolidy, rifampicin) a antiepileptiky. Tyto interakce mohou zvýšit toxicitu či snížit účinnost. V případě operace má být vysazen 3–7 dní před výkonem a zásadně nemá být podáván pacientům vyžadujícím duální či intenzivnější antikoagulační a antitrombotickou léčbu (137, 138).

5.6 Další inhibitory Brutonovy kinázy

Ibrutinib je prvním, ale ne posledním lékem této řady. Podobně jako u jiných lékových skupin, i zde se objevují další a další generace inhibitorů Brutonovy kinázy. První z nich je Acalabrutinib (ACP-196). Tento lék již bych ověřen v klinických studiích u vybraných lymfoproliferací. Zatím však není pro naše pacienty dostupný, i když již má schválení pro chronickou lymfatickou leukemii a mantle cell lymfom. Ve studii bylo zaznamenáno 1 % fibrilace síní, závažné krvácivé komplikace mělo 3 % pacientů. Jeden pacient zemřel na intrakraniální hematom. Zda opravdu fibrilace síní bude méně častá, prokáží až další studie (139, 140).

Zanubrutinib je další z inhibitorů Brutonovy kinázy druhé generace. V randomizované studii sice neprokázal svoji vyšší účinnost ve srovnání s ibrutinibem, byl prokázán pouze trend k lepšímu účinku zanubrutinibu ve srovnání s ibrutinibem a také trend k menší toxicitě, hlavně k nižší kardiovaskulární toxicitě (141–143). Z uvedených publikací je zřejmé, že v budoucnu bude používáno více preparátů z této skupiny, podobně jak jsme byli svědky u inhibitorů proteazomu (144, 145).

5.7 Venetoclax

A protože makroglobulinemie také výrazně exprimuje BCL-1, testuje se zde také venetoclax, ale opět i tento lék je u MW teprve v počátku zkoušení (146).

Také idelalisib je v této indikaci testován a čeští autoři po něm popsali M-IgM-flare podobný jako u rituximabu (147, 148).

5.8 Transplantace

U MW se používá již léta vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. Tato léčebná alternativa má stále své místo u vhodných pacientů s MW podobně jako u vhodných pacientů s mnohočetným myelomem a měla by být stále zvažována v léčebném plánu těchto pacientů, jak v české literatuře přehledně uvedl Kaščík stejně jako jiní zahraniční autoři (149, 150).

6 Vlastní zkušenosti s ibrutinibem

V rámci terapie druhé a další linie MW byli retrospektivně vyhodnoceni čtyři pa-

imbruvičá[®]
(ibrutinib)

Zvolte přípravek
IMBRUVICA[®]
jako **PRVNÍ**^{5,6}

DÉLE NA CESTĚ ŽIVOTEM

s přípravkem
IMBRUVICA^{®1-5}



Plně perorální
léčba



Jednoduché podání
jednou denně



Dlouhodobá účinnost
a bezpečnost ověřená
klinickou praxí v ČR

Protože život je hlavním cílem⁶

Přípravek **IMBRUVICA**[®] je indikován k léčbě pacientů s:

- chronickou lymfocytární leukémií (CLL)
- lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL)
- Waldenströmovou makroglobulinémií (WM)

janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA®

NÁZEV: IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinib. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud nepřeštané být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaxem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat 3 cykly v monoterapii po kterých následuje 12 cyklů v kombinaci s venetoklaxem. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podává již ve stejný den. Blíže viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, neflavin, ritonavir, sachinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupni ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupni 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** *Porucha funkce ledvin:* Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. *Pediatrická populace:* Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou podrobněji popsány blíže v úplné informaci o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** *Příhody související s krvácením:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulanty nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. *Leukostáza:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ($> 400\,000/\mu\text{l}$) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukcí, pokud je indikována. *Ruptura sleziny:* Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je třeba pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny. *Infekce:* U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protileukální terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. *Jaterní příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxicity, reaktive hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a sérologické testování, týkající se infekční hepatitidy. *Cytopenie:* U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anémie). 1x měsíčně kontrolujte krevní ob-

raz. *Intersticiální plicní onemocnění (ILD):* U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. *Srdeční arytmie a srdeční selhání:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání, a to zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční arytmiu v anamnéze. Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiologické anamnézy a srdečních funkcí. Pacienti je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram). U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA pečlivě vyhodnoťte poměr přínosů a rizik; lze zvážit alternativní léčbu. U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísné kontrolovanou léčbu antikoagulanty. *Cévní mozkové příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemické cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže viz úplná informace o přípravku (SPC). *Syndrom nádorového rozpadu:* Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienti je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. *Nemelanomový karcinom kůže:* U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. *Hypertenze:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. *Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH):* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zářet, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami feritinu v séru a cytopeniemi. Pacienti je nutné o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivity je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** je třeba vyhnout se současněmu užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převládá možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravků s obsahem těžkých kovu (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombocytopenie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie. Blíže viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienti, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tablet). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tablet). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 24/08/2022. **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika.

*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Reference:

1. Barr PM, et al. Up to 8 years follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;doi:10.1182/bloodadvances.202106434.
2. Dreyling M, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. Hemasphere. 2022;6(5):e712.
3. Buske C, et al. Ibrutinib plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: final analysis from the randomized Phase III INNOVATE study. J Clin Oncol. 2022;40(1):52-62.

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227
Fax: +420 227 013 333
www.janssen.com/czech

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut společně se společností. Pharmacyclics. Janssen-Cilag International NV je držitelem rozhodnutí o registraci a Janssen-Cilag s.r.o. je zodpovědným editorem tohoto materiálu.

 **pharmacyclics®**
An AbbVie Company

 **Janssen Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

cienti s MW, kteří byli léčeni ibrutinibem v období 2016–2022 po předchozím schválení této terapie revizními lékaři příslušných zdravotních pojišťoven. Úvodní dávka ibrutinibu byla 3× 140 mg perorálně denně. V případě projevů toxicity byla terapie ibrutinibem individuálně modifikována. Lék byl podáván dlouhodobě do další progresi MW či známek významné toxicity. Léčbu cílenými léky u hematologických onemocnění včetně MW s úhradou v rámci systému zdravotního pojištění v ČR je nutno provádět v souladu s aktuálními doporučeními *Státního ústavu pro kontrolu léčiv* (SÚKL, www.sukl.cz). Ibrutinib v indikaci terapie relapsu/progrese MW musí napřed schválit revizní lékař zdravotní pojišťovny, nutno vyplnit speciální žádanku na paragraf 16.

6.1 První pacient

Muž, narozený 1958, měl diagnózu MW stanovenou v srpnu roku 2008. Léčbou první linie byla kombinace R-CHOP v počtu 7 cyklů, po nichž se dostal do parciální remise. Od konce roku 2015 začala první progresi nemoci s nárůstem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu poklesem hemoglobinu. Pro symptomy této progresi byla od ledna 2016 zahájena léčba ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě ibrutinibem bylo dosaženo parciální remise (PR) onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. K datu duben 2022 je nadále v parciální remisi, léčba pokračuje bez redukce, pacient je dlouhodobě bez známek toxicity. Vývoj laboratorních parametrů 1. pacienta ilustruje graf 6.2.

6.2 Druhý pacient

Muž, narozený 1948, měl dg MW stanovenou v červenci 2017. V rámci léčby první linie dostal 6 cyklů kombinace rituximab, cyklofosfamid a dexametazon a dostal se do parciální remise. Od dubna začala nemoc znovu progredovat, pacient anemizoval a koncentrace monoklonálního imunoglobulinu se opět zvyšovala, a tak od června 2021 byla zahájena terapie ibrutinibem v dávce 3× 140 mg ráno denně. Při léčbě I dosaženo parciální remise onemocnění, která dlouhodobě přetrvává. Pro drobné kožní hemoragie od 9/2021 redukce dávky na 2× 140 mg s efektem a ústupem krvácivých projevů. K dubnu 2022 nadále PR

MW, pokračuje I s redukcí. Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu ilustruje graf 6.3

6.3 Třetí pacient

Muž, narozený 1944, diagnóza MW u něj byla stanovena v lednu 2014. V rámci první linie léčby dostal 8 cyklů chemoterapie R-CHOP a dostal se do parciální remise. Nemoc po třech letech relabovala, a tak v roce 2017 měl léčbu složenou z rituximabu, bendamustinu a dexametazonu v počtu 8 cyklů. Po této léčbě se dostal do druhé remise nemoci. Od ledna roku 2021 pro druhou progresi nemoci zahájena léčba ibrutinibem. V průběhu terapie se objevily gastrointestinální potíže, u nichž souvislost s léčbou nebyla zcela jasná. Pacient byl v průběhu léčby akutně přijat na chirurgii pro ileózní stav. Byla provedena probatorní laparotomie s kolostomií, ale žádná příčina ileózního stavu typu nádoru či srůstů nebyla zjištěna. Léčbu ibrutinibem však bylo nutno po dobu operace a hojení po operaci přerušit. Poté jsme se k ní načas vrátili, ale opět musela být po půl roce přerušena, protože bylo plánováno zrušení kolostomie a tato operace byla spojena s komplikovaným pomalým hojením operační rány a nesnadnou obnovou fyziologické střevní pasáže. To znamenalo další přerušování léčby. Waldenströмова makroglobulinemie však v době opakovaně přerušované léčby začala progredovat a stav pacienta se začal pomalu zhoršovat. Proto jsme požádali plátc zdravotní péče o možnost změnit léčbu za kombinaci obinutuzumabu a bendamustinu s nadějí na zvládnutí nemoci. Této žádosti však nebylo vyhověno, a tak jsme se vrátili k rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu. Stav pacienta se však po druhé břišní operaci výrazně nelepšil a tento pacient nakonec zemřel. V tomto případně ileózní stav nejasného původu, který byl důvodem ke dvěma operacím a tím i ke dvěma přerušování léčby ibrutinibem umožnil nemoci, aby opět relabovala a pacient jí nakonec podlehl. Vývoj parametrů tohoto pacienta ilustruje graf 6.4

6.4 Čtvrtý pacient

Čtvrtý muž, narozen 1956, má diagnózu stanovenou v září roku 2007. V rámci léčby

první linie byla léčba chemoterapií R-CHOP a podstoupil první autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk (PBSC). Pro progresi měl v rámci druhé linie chemoterapii CVD, v rámci třetí linie posléze rituximab, bendamustin a dexametazon a byla provedena druhá vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací, efekt vždy dočasně PR. Od září roku 2021 pro další progresi byla zahájena léčba ibrutinibem. Při léčbě I dosaženo parciální remise (PR). K 4/2022 nadále PR MW, pokračuje I bez redukce, pacient bez známek toxicity a jeho parametry ilustruje graf 6.5.

Uvedené čtyři případy ilustrují, že ibrutinib je efektivní terapií relabující/progredující Waldenströmovy makroglobulinemie s akceptovatelnou toxicitou. Výhodou je perorální aplikace ibrutinibu, limitací je nutnost schválení terapie v této indikaci revizním lékařem zdravotní pojišťovny. V našem malém souboru 4 pacientů dosáhli 3 ze 4 pacientů s MW dlouhodobě parciální remise nemoci. U 2 pacientů pokračuje léčba i bez redukce, u 1 s redukcí, u 1 pacienta bylo nutno léčbu přerušit pro operační řešení ileózního stavu a toto přerušování léčby bylo spojeno s obnovením aktivity nemoci a další progresi MW.

Třetí pacient ilustruje problém, který může vzniknout při nuceném přerušování léčby ibrutinibem z nějakého třeba i s vlastní nemocí nesouvisejícího důvodu. Nemoc má tendenci po přerušování poměrně rychle obnovovat svou aktivitu, a proto zřejmě v podobných případech nemožnosti pokračovat v perorální léčbě, je nutno zvážit nějakou formu infuzní léčby, které by měla zabránit rebound fenoménu přerušování léčby.

7 Závěr

Waldenströмова makroglobulinemie je relativně vzácná nemoc, a proto i její časné rozpoznání občas činí problém. Informace o míře agresivity mohou přinést prognostické indexy, starší již validovaný index (151) a novější, na jehož validaci se teprve čeká (152).

Nemoc je méně agresivní než mnohočetný myelom. V roce 2022 pro iniciální léčbu upřednostňujeme kombinace rituximabu a bendamustinu před kombinací rituximabu a cyklofosfamid. Na našem pracovišti používáme

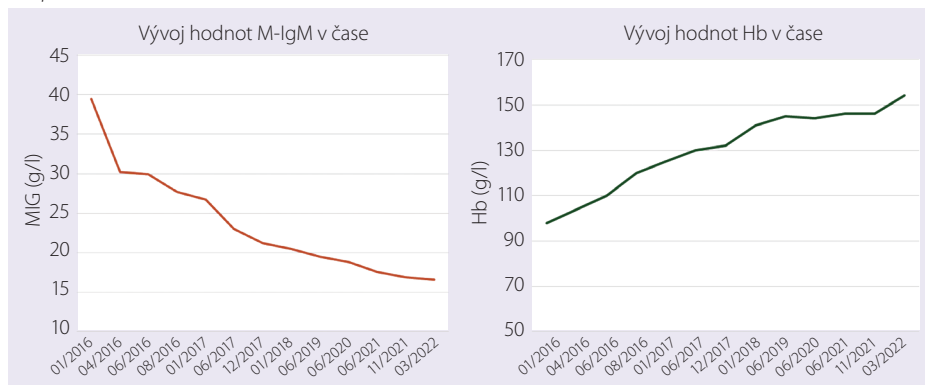
bendamustin v dávce 70 mg/m² a podáváme jej 1. a 15. den cyklu, což považujeme za vhodnější než 1. a 2. den cyklu. Dle počtu trombocytů a neutrofilů můžeme dávku 15. den upravit a vyhnout se kritické cytopenii.

V případě neúčinnosti této kombinace používáme do kombinace s rituximabem bortezomib, ale rádi bychom vyzkoušeli místo něj ixazomib či karfilzomib, protože tyto léky nejsou tak neurotoxické. Rituximab, protilátka proti antigenu CD20, je standardní součástí léčby. V textu však upozorňujeme na řešení problému při intoleranci rituximabu. U pacientů, kteří z nějakého důvodu netolerují rituximab, jsme podávali se schválením plátce zdravotní péče obinutuzumab a prokázali jsme excelentní účinek této kombinace. Uvedený postup je shodný s doporučením v britských guidelines pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie z května roku 2022 (153).

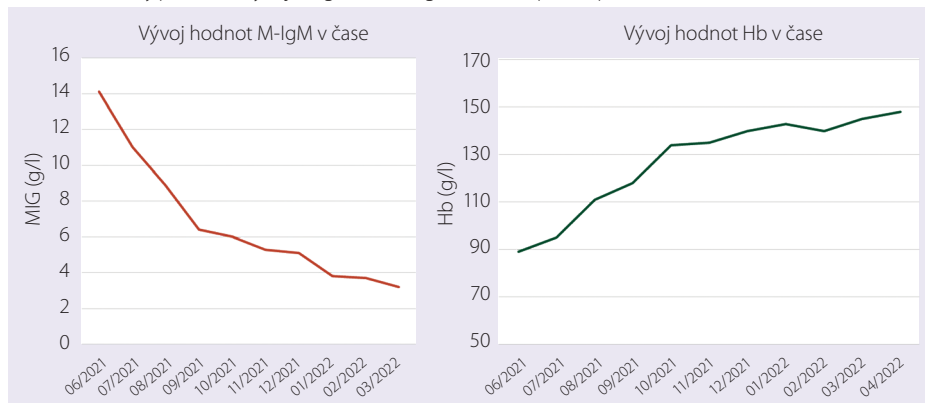
Roli ibrutinibu vidíme při relapsu v intervalu kratším než 2 roky od zahájení iniciační léčby, tento krátký interval do relapsu signalizuje malou citlivost nemoci na podanou léčbu (154, 155). Ale i při léčbě ibrutinibem se dříve či později vyvine rezistence. Pokud se léčba ibrutinibem ukončí či přeruší z jakéhokoliv důvodu, je nutno počítat s rychlým vzestupem koncentrace M-IgM, což bylo pozorováno u 60 % nemocných po přerušení ibrutinibu (156). U mnohých se vyvinula i hyperviskozita. Při analýze pacientů, u nichž bylo nutno z nějakého důvodu přerušit ibrutinib, bylo zjištěno, že prediktivním faktorem pro úspěch následující léčby bylo její zahájení v intervalu do 7 dní od ukončení léčby ibrutinibem (156). Přínos udržovací léčby byl sice popisován v několika retrospektivních studiích, ale prospektivní randomizovaná Rummelova studie přínos udržovací léčby rituximabem nepotvrdila (72), a proto jej v této indikaci nepodáváme.

Waldenströmová makroglobulinemie má charakter chronického onemocnění sestávající z remisí a relapsů. Průběh komplikují závažná suprese imunity těchto pacientů, a to jak chorobou samotnou, tak i její léčbou. A zde je přínosem podávání substituční dávky nitrožilních imunoglobulinů, i když na rozdíl od pacientů s mnohočetným myelomem či chronickou lymfatickou leukémií u Waldenströmovy makro-

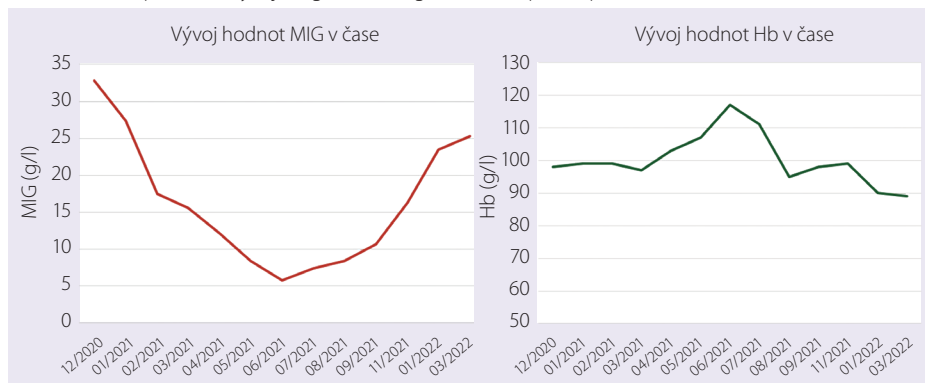
Graf 6.2 První pacient – vývoj M-IgM (monoklonální imunoglobulin typu IgM) a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



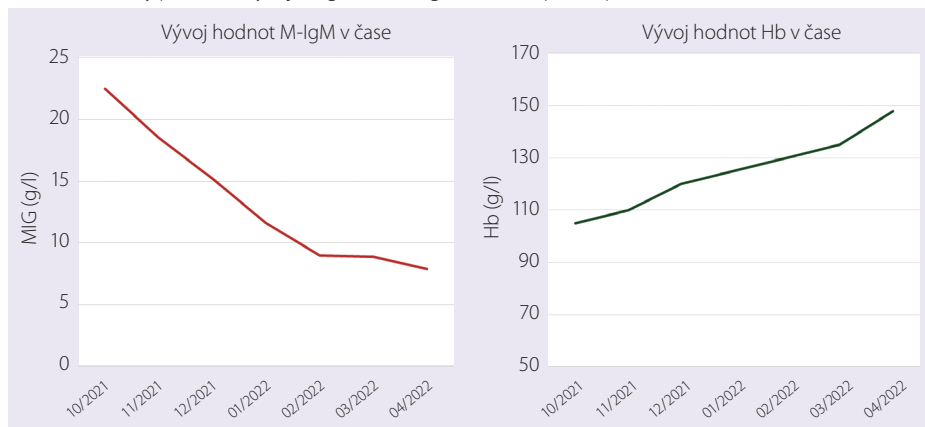
Graf 6.3 Druhý pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



Graf 6.4 Třetí pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



Graf 6.5 Čtvrtý pacient – vývoj M-IgM a hemoglobinu (Hb) při terapii ibrutinibem



globulinemie musíme žádat plátce zdravotní péče o schválení. V době stanovení diagnózy či v průběhu nemoci se mohou manifestovat, také různé typy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, jak jsou popsány v článku o monoklonální gamapatii klinického významu. Snad nejčastější jsou hemolytické anémie a pro jejich léčbu již bylo taktéž publikováno doporučení (157, 158, 159).

Vzácně dochází k transformacím do difuzního velkobuněčného lymfomu. V kohortě 1466 pacientů s MW byla histologická transformace po 5, 10 a 15 letech stanovená na 1 %, 2,4 % a 3,8 %. V 80 % případů byla

tato transformace lokalizována extranodálně. Medián přežití pacientů s MW, u nichž došlo k transformaci do difuzního velkobuněčného B lymfomu, byl 2,7 let (160). Jako výjimka byla popsána transformace o plazmablastického lymfomu (161). Možnost transformace do agresivního typu ne Hodgkinského lymfomu je nutno vzpomenout u každého pacienty s atypickými problémy. Ilustrujeme to na našem pacientovi, který byl mnoho měsíců stabilní bez léčby. Při kontrolní návštěvě naší ambulance udával poruchu senzitivity kůže obou stehien. Během další tří dnů, než proběhlo akutní MR vyšetření, pacient zcela ochrnl.

Příčinou byla nádorová expanze s kompresí míchy v oblasti Th3. Byla provedena operační dekomprese s odběrem v horku na histologické vyšetření a v místě maligní expanze komprimující míchu byl prokázán difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL). A proto i problémům netypickým pro MW je třeba věnovat pozornost, mohou být způsobené transformací do DLBC.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

LITERATURA

1. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P, et al. Monoklonální kryoglobuliny. Klinická biochemie a metabolismus. 2004;12(33(2): 84-87.
2. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe. I. maligní monoklonální gamapatie. Inter. Med. praxi. 2017;19(5):274-278.
3. Tichý M, Maisnar V. Monoklonální imunoglobuliny – význam a možnosti jejich průkazu. Praha: Nucleus HK; 2012: p. 9-16.
4. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018;378:241-249.
5. Varettoni M, Zibellini S, Boveri E, et al. A risk-stratification model based on the initial concentration of the serum monoclonal protein and MYD88 mutation status identifies a subset of patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance at high risk of progression to Waldenström macroglobulinaemia or other lymphoproliferative disorders. Br J Haematol. 2019;187:441-446.
6. Sandecká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) Klin. onkol. 2018;31(4):270-276.
7. Sandecká V, Adam Z, Krejčí M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience. Neoplasma (Bratislava). 2020;67(4):939-945.
8. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer. 2012;118:3793-3800.
9. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol. 2015;169(1):81-89.
10. Bartáková H, Novák J, Jakša R, et al. Endobronchial involvement as an extremely rare manifestation of the Waldenström's disease. The clinical respiratory journal. 2018; 12(2):816-819.
11. Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(3):e213-e219. doi:10.1016/j.clml.2021.09.014.
12. Simon L, Fitisori A, Lemal R, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Haematologica. 2015;100(12):1587-1594. doi: 10.3324/haematol.2015.133744.
13. Anton M, Kumstát Z. Purpura hyperglobulinaemica Waldenström a sicca syndrom (sy Sjögren) Československá oftalmologie. 1967;23(3):218-223.
14. Pika T, Kosatíková Z, Juránková J, et al. Nekropuskulární hyperviskózní syndromy v klinické praxi. Int. Med. praxi. 2014;16(4):156-158.
15. Pochop P, Hochová I M. Waldenström – retinopatie jako komplikace onemocnění. Česká a slovenská oftalmologie. 2003;59(1):23-27.
16. Peregrinová M, Frič P, Hrabánek J, et al. Opakované enteroragie – hlavní příznak Waldenströmovy makroglobulinemie. Endoskopie. 2007;16(1):15-17.
17. Matěja F, Kostelník J, Janipurk L, et al. Případ Waldenströmovy makroglobulinémie s masivní kryoglobulinémií. Sborník vědeckých prací lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 1964;7(5):749-756.
18. Schimonová M, Zatloukal P, Havlíček F, et al. Amyloidóza plic při Waldenströmové chorobě. Studia pneumologica et phtiseologica. 1998;58(2):72-74.
19. Vrbáček F, Fátorová I, Pecka M, et al. Viskozita krve, krevní plazmy a séra – nové poznatky, možnosti využití a stanovení v klinické praxi. Laboratorní hematologie: Hradec Králové; HK Credit. 2006;199, p. 84-85.
20. Kraus Z. Kryoglobuliny a acrodermatitis chronica atrophicans. Supplementum Sborníku vědeckých prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 1962;5(4-5):249-279.
21. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. Cancers (Basel). 2021;13(7):1532. doi:10.3390/cancers13071532.
22. Adam Z, Kisořová J, Pour L, et al. Myopatie při Waldenströmové makroglobulinemii. Popis případu a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů typu IgM. Vnitř. lék. 2015;61(9):821-828.
23. Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G, et al. Nemoc chladových aglutininů nereagujících na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký postup zvolit pro III. linii léčby? Popis případu a přehled literatury. Vnitř. lék. 2013;59(9):828-840.
24. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Bolesti svalů jako vzácný autoimunitní projev při monoklonální IgM gamapatii – popis případu a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů. Transfúze a hematologie dnes. 2021;27(1):57-61.
25. Turčanová Koprušáková M, Kurča E. Paraproteinemické neuropatie. Neurol. praxi. 2016;17(1):28-33.
26. Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S, et al. Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia Lymphoma. 1999;34(3-4):373-379.
27. Pika T, Flodr P, Novák M, et al. Klinická problematika IgM monoklonálních gamapatií. Klinická biochemie a metabolismus. 2014;22(2):61-64.
28. Silva F, Pinto C, Barbosa A, et al. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. J Autoimmun. 2019;105:102313. doi:10.1016/j.jaut.2019.102313.
29. Dammaco F, Lauetta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. Clin Exp Med. 2022;1-18. doi: 10.1007/s10238-022-00808-1. Epub ahead of print.
30. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):97-99. doi:10.3816/CLM.2009.n.026.
31. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Natural history of therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. Amer J Hematol. 2006;81:511-518.
32. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2005;23:1564-1577.
33. Gaja A, Fraňková H, Valík Z, et al. Kožní ulcerace v důsledku kryoglobulinémie 1. typu jako první projev mnohočetného myelomu Československá dermatologie. 2001;76(4):189-192.
34. Jančová E, Tesář V, Stejskalová A, et al. Postižení ledvin u kryoglobulinémie. Praktický lékař. 1998;78(3):109-114.
35. Husa P. Léčba chronické infekce virem hepatitidy C pegylovaným interferonem a ribavirinem u pacienta se smíšenou kryoglobulinémií. Vnitř. lék. 2005;51(2):238-243.
36. Minařík J, Pika T, Bačovský J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. Int. Med. praxi. 2012;14(12):478-480.
37. Kojanová M, Lacina L, Baumeltová I, et al. Klinický případ: Recidivující ulcerace bérů. Československá dermatologie. 2008;83(5):265-267.
38. Gumulec J, Brát R, Kolek M, et al. Péče o pacienty s nemocí chladových protilátek, kryoglobulinémií a kryofibrinogenémií před kardiokirurgickými zákroky. Vnitř. lék. 2009;55(3):236-241.
39. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Am J Med. 1974;57:775-788.
40. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. In: Monoclonal gammopathies and related disorders, Hematology/Oncology clinics of North America. 1999;13(6):1315-1349.
41. Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, et al. Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. Adv Clin Chem. 2021;104:299-340. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.006.
42. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:119-125.
43. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins today: Detection and immunologic characteristics of 1,675 positive samples from 13,499 patients obtained over six years. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1904-1912.
44. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Practical details for the detection and interpretation of cryoglobulins. Clin Chem. 2022;68(2):282-290.

45. Musset L, Diemert MC, Taibi F, Thi Huong Du L, Cacoub P, Leger JM et al. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting. *Clin Chem*. 1992;38(6):798-802.
46. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem*. 2010;47:8-16.
47. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, Bossuyt X. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem*. 2008;54(1):39-43.
48. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
49. Gerz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Amer J Hematol*. 2021;96(2):258-269.
50. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32(9):1883-1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7.
51. Elba S, Castellino A, Soriasio R, et al. Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):75. doi: 10.1186/s13256-020-02380-2.
52. Jelínek T, Bezděková R, Zátoková M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J*. 2017;7(10):e17. doi: 10.1038/bcj.2017.90.
53. Wang W, Lin P. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology*. 2020;52(1):6-14. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.009.
54. Baďurová K, Gregorová J, Vlachová M, et al. Waldenströmova makroglobulinémie. *Klin. onkol*. 2021;34(6):428-433.
55. Sedlářiková L, Sadílková K, Bešše L, et al. Cytokinové profily mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinémie. *Klin. Onkol*. 2014;27(1):18-23.
56. Growková K, Chyza Z, Jelínek T, et al. Diagnostic tools of Waldenström's macroglobulinemia – best possibilities for non-invasive and long-term disease monitoring. *Klin. onkol*. 2017;30(Suppl. 2):81-91.
57. Kutáľková K, Sedlářiková L, Ševčíková S, et al. Genetické změny u Waldenströmovy makroglobulinémie. *Vnitř. Lék*. 2016;62(1):40-43.
58. Ševčíková S, Novák L, Bešše L, et al. Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinémie. *Klin. onkol*. 2012;25(6):413-420.
59. Ranjit Banwait, Kevin O'Regan, Federico Campigotto, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenstrom macroglobulinemia. *American J. Hematology*. 2011;86(7):567-572. <https://doi.org/10.1002/ajh.22044>.
60. Kaščák M, Hájek R, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. *Transfúze a Hematologie dnes*. 2022;28(Suppl.1):S44-S74.
61. Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):3013-3018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2954.
62. Leleu X, Moreau AS, Weller E, et al. Serum immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1104-1107. doi: 10.1080/10428190802074619.
63. Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, et al. Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2008;93(5):793-794. doi: 10.3324/haematol.12107.
64. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e827-e837. doi:10.1016/S2352-3026(20)30224-6.
65. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol*. 2000;108:737-742.
66. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:301-307.
67. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2016;91:782-786.
68. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, et al. Response rate to the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: a meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:118-126.
69. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:480-485.
70. Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):658-665. doi: 10.1097/WCO.0000000000000726.
71. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004;101:2593-2598.
72. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2019;134:343-343.
73. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25:3344-3349.
74. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126:1392-1394.
75. Mössner E, Brünker P, Moser P, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new Type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell mediated B cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-4402.
76. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128(10):1321-1328.
77. Gavriatopoulou M, Kastritis E, Kyrtonis MC, et al. Phase 2 study of ofatumumab, fludarabine and cyclophosphamide in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6):1506-1508.
78. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2017;4(1):e24-e34.
79. Buske C. Ofatumumab: another way to target CD20 in Waldenström's macroglobulinaemia? *Lancet Haematol*. 2017;4(1):e4-e5.
80. Herter S, Herting F, Mundigl O, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(10):2031-2042.
81. Adam Z, Krejčí M, Pour L, et al. Obinutuzumab v léčbě pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií netolerující rituximab – popis případu *Transfúze a hematologie dnes*. 2021;27(2):160-165.
82. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv*. 2021;5(9):2438-2446. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003895.
83. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:133-135.
84. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2637-2642.
85. Laribi K, Poulain S, Willems L, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186:146-149.
86. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood*. 2019;134:343-343.
87. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-1210.
88. Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al. Bendamustine and bortezomib-containing regimens produce higher response rates and more durable responses versus cyclophosphamide-based therapy in frontline Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2017;130(Suppl.1):1488-1489.
89. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann Hematol*. 2018;97:1417-1425.
90. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis-Gomar F, et al. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:118-126. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.004.
91. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood*. 2019;133:299-305.
92. Benevolo G, Ferrero S, Villivà N, et al. Treatment of Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia Patients: Final Clinical and Molecular Results of the Phase II Brb (Bendamustine, Rituximab and Bortezomib) Trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):48. doi: <https://doi.org/424>.
93. Chan WLW, Chong VCL, et al. Evaluating Front Line Treatment Regimens for Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1358. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150678>.
94. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2008;112:4452-4457.
95. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(1):355-360. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0862.
96. Fouquet G, Guidez S, Petillon MO, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenströmmacroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1055-1059. doi: 10.1002/ajh.24175.
97. Dimopoulos MA, Chen C, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Treon SP. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:110-117.
98. Dimopoulos MA, Terpos E, Kastritis E. Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):235-237. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.014.
99. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835.

100. Chen C, Kourouk CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:74-76.
101. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674.
102. Sklavenitis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ, et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenstrom macroglobulinemia patients. *Blood*. 2018;132:2608-2612.
103. Gavriatopoulou M, Garcia-Sanz R, Kastritis E, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood*. 2017;129:456-459.
104. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122(19):3276-3282. doi: 10.1182/blood-2013-05-503862.
105. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2018;132:547-550.
106. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational observational study of 232 patients. *Blood*. 2022;136(4):480-488.
107. Kong D, Li Y, Fu C, Hou M, Yan L. Bortezomib provides favorable efficacy in type 3 acquired von willebrand syndrome related to lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(2):491-494. doi: 10.1080/10428194.2021.1992766. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34668450.
108. Ojeda-Urbe M, Rimelén V, Marzullo C. Good Profile of Efficacy/Tolerance of Bortezomib or Idelalisib in Waldenström Macroglobulinemia Associated with Acquired Von Willebrand Syndrome. *J Blood Med*. 2020;11:67-72. doi: 10.2147/JBM.S233059. PMID: 32104129; PMCID: PMC7025649.
109. Zhang YP, Yang X, Lin ZH, Wang XF, Cao X, You XF, Huang HM, Shi WY, Liu H. Low-dose bortezomib and dexamethasone as primary therapy in elderly patients with Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol*. 2017;99(6):489-494. doi: 10.1111/ejh.12935. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28801984.
110. Leblond V, Morel P, Dillhuyd MS. French Innovative Leukemia Organization (FILO). A phase II Bayesian sequential clinical trial in advanced Waldenström macroglobulinemia patients treated with bortezomib: interest of addition of dexamethasone. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(11):2615-2623. doi: 10.1080/10428194.2017.1307357.
111. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuro-pathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124(4):503-510. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273.
112. Vesole DH, Richter J, Biran N, et al. Carfilzomib as salvage therapy in Waldenstrom macroglobulinemia: a case series. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):259-261. doi: 10.1080/10428194.2017.1321749.
113. Chaudhry M, Steiner R, Claussen C, et al. Carfilzomib-based combination regimens are highly effective frontline therapies for multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:964-970.
114. Castillo JJ, Meid K, Catherine A, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(16):3952-3959. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001963.
115. Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC, et al. Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):40-51. doi: 10.1200/JCO.21.00105.
116. Ma W, Zhao J, Zhang L. A Promising New Therapy of Oral Ixazomib Without Rituximab for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Turk J Haematol*. 2021;38(1):87-89. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0521.
117. Kastritis E, Dimopoulos MA. Proteasome Inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):829-840. doi:10.1016/j.hoc.2018.05.011.
118. Fečková-Mihályová J, Ďuraš J, Zuchnická J, et al. Ibrutinib v hematologii. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2016;30(3):8-14.
119. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-1440.
120. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with Ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:31-37.
121. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenstrom macroglobulinemia: etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol*. 2018;93: 511-517.
122. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to Ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373:584-586.
123. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia. (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:241-250.
124. Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib is highly active as first line therapy in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2017;130:2767-2767.
125. Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
126. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenström macroglobulinemia: practice patterns, toxicities and outcomes. *Br J Haematol*. 2020;188:394-403.
127. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of Ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.
128. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):52-62. doi: 10.1200/JCO.21.00838.
129. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Impact of ibrutinib dose intensity on patient outcomes in previously treated Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018;103:e466-e468.
130. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018;103:e307-e310.
131. Migkou M, Fotiou D, Gavriatopoulou M, et al. Ibrutinib plus rituximab for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):987-995. doi: 10.1080/14740338.2021.1945031.
132. Castillo JJ, Abeykoon JP, Gustine JN, et al. Partial response or better at six months is prognostic of superior progression-free survival in Waldenström macroglobulinemia patients treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2021;192(3):542-550. doi: 10.1111/bjh.17225.
133. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Treon SP. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022;36(2):532-539. doi: 10.1038/s41375-021-01417-9.
134. Castillo JJ, Sarosiek SR, Gustine JN, et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv*. 2022;6(3):1015-1024. doi: 0.1182/bloodadvances.2021006106.PMID: 34965304.
135. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575. doi: 10.1200/JCO.20.00555.
136. Trotman J, Buske C, Tedeschi A, et al. Single-Agent Ibrutinib for Rituximab-Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis of the Substudy of the Phase III iNNOVATE-TM Trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5793-5800. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1497.
137. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:56-63. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.001.
138. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1491-1500. doi: 10.1016/j.jacep.2018.06.004.
139. Abbas HA, Wierda WG. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Front Oncol*. 2021;11:668162. doi: 10.3389/fonc.2021.668162. eCollection 2021.
140. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e121.
141. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844.
142. Tam CS, LeBlond V, Novotny W, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Future Oncol*. 2018;14(22):2229-2237. doi: 10.2217/fon-2018-0163.
143. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, Trněný M, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv*. 2024;4(23):6009-6018. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003010.
144. Argyropoulos KV, Palomba ML. First-Generation and Second-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):853-864. doi: 10.1016/j.hoc.2018.05.012.
145. Munakata W, Tobinai K. Tirabrutinib hydrochloride for B-cell lymphomas. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57(4):277-289. doi: 10.1358/dot.2021.57.4.3264113.
146. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71. doi: 10.1200/JCO.21.01194.
147. Novák J, Havrdá M, Gahérová L, et al. Clinical case: idelalisib-induced immunoglobulin flare. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2017;39(4):251-255.
148. Belada D. Idelalisib v léčbě pacientů s folikulárním lymfomem. *Farmakoterapie*. 2015;11(3):292-296.
149. Kyriakou C. High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(5):865-874. doi: 10.1016/j.hoc.2018.05.013.
150. Kašćák M, Ďuraš J, Navrátil M, et al. Autologní transplantace kmenových buněk u Waldenströmovy makroglobulinemie. *Transfúze a hematologie dnes*. 2016;22(1):28-38.
151. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-4170.
152. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2656.
153. Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;197(2):171-187. doi: 10.1111/bjh.18036.
154. Migkou M, Fotiou D, Gavriatopoulou M, et al. Ibrutinib plus rituximab for the treatment of adult patients

with Waldenström's macroglobulinemia: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(9):987-995. doi: 10.1080/14740338.2021.1945031.

155. Castillo JJ, Sarosiek SR, Gustine JN, et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv.* 2022;6(3):1015-1024. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006106.

156. Gustine JN, Sarosiek S, Flynn CA, et al. Natural history of Waldenström macroglobulinemia following acquired resistance to ibrutinib monotherapy. *Haematologica.* 2022;107(5):1163-1171. doi: 10.3324/haematol.2021.279112.

157. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.

158. Castillo JJ, Joshua Gustine J, 2, Kirsten Meid K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1032-1035. doi: 10.1002/ajh.24477.

159. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e827-e837. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30224-6.

160. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, et al for European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e299-e309. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30087-5.

161. Castillo JJ, LaMacchia J, Flynn CA, et al. Plasmablastic lymphoma transformation in a patient with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2021;195(3):466-468. doi: 10.1111/bjh.17759.

Sociální a psychické vlivy na průběh nemoci

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D.², doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc.³

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Soukromá psychologická ambulance, Praha

³Psychiatrická klinika, LF MU a FN Brno

Stanovení diagnózy maligního onemocnění zásadním způsobem změni identitu nemocného, ze zdravého člověka se stává člověk nemocný. Mnoho studií si bralo za cíl analýzu, jak ovlivní další osud člověka to, zda žije sám, nebo zda je ukotven v partnerském soužití či v manželském svazku. Většina analýz, které se tímto zabývaly, dospěly k závěru, že ukotvení v párovém soužití je pozitivní prognostický faktor. Z druhé strany maligní onemocnění vzniklé v mladém věku zvyšuje riziko rozpadu párového soužití. Negativní vliv na průběh nemoci má také stres, kterému je pacient v průběhu léčby vystaven. Některé stresory nelze ovlivnit, ale stresem může být i neempatické chování lékařů.

Současná medicínská literatura se dominantně zabývá prognostickými znaky z úrovně molekulární biologie a máme dojem, že někdy opomíjí prognostické sociální a psychické prognostické faktory, které také výrazně ovlivňují výsledky léčby.

Klíčová slova: sociální faktory ovlivňující přežití, vliv stresu na maligní onemocnění, empatie lékařů.

Social and psychological effects on disease course

The diagnosis of a malignant disease fundamentally changes the identity of the patient, turning a healthy person into a sick one. Numerous studies have aimed to analyse how an individual's future destiny is influenced by whether they live alone or in a firmly established cohabitation relationship or in a marriage. Most analyses dealing with this issue concluded that living in a couple relationship was a positive prognostic factor. On the other hand, developing a malignant disease at a young age increases the risk of couple breakup.

It is also stress that the patient is exposed to during treatment that has a negative impact on the course of the disease. Some stressors cannot be modified, but may even include the unempathetic behaviour of doctors.

The current medical literature predominantly deals with prognostic features at the molecular biology level, and it can sometimes appear to neglect prognostic social and psychological factors that also significantly affect treatment outcomes.

Key words: social factors affecting survival, effect of stress on malignant disease, empathy of doctors.

1 Úvod

U všech maligních chorob se výzkumné práce věnují stanovení prognostických a prediktivních faktorů pomocí cytogenetiky a molekulární biologie. A dle těchto prognostických faktorů se pak lékaři snaží určit optimální způsob terapie pro konkrétního pacienta. Cílem následujícího textu je připomenout jeden z důležitých prognostických faktorů, a to je ukotvenost či neukotvenost pacienta v párovém soužití.

2 Postřehy lékařů pečujících o nemocné s maligními nemocemi

Z pohledu lékaře, který ošetřuje nemocné s maligními chorobami, by bylo logické,

aby si v situaci, kdy jeden člen rodiny onemocní závažnou nemocí, ostatní členové řekli: „*Dřívější konflikty a případné negativní emoce odložíme stranou a budeme se snažit pomoci nemocnému.*“ Většina lékařů považuje za normu empatickou komunikaci členů rodiny mezi sebou i s nemocným. Ale u některých nemocných se stává, že jediné osoby, kterým nemocní mohou své obavy svěřit, jsou lidé z řad ošetřujícího personálu. Setkáváme se nemocnými, kteří mají potřebu s námi hovořit o konci života, o utrpení, kterým procházejí, o svém strachu, starostech, o svých obavách i o domácích problémech a kteří nám současně sdělili, nebo svých chováním signalizují, že jejich domácí partnerská

kommunikace není na té úrovni, aby umožňovala takový osobní hovor. Doma mluví jen o věcech mimo jejich ovlivnění, tedy o televizních seriálech či rostoucích cenách. Ale nikoliv o vlastních emocích.

Domnívali jsme se, že případy, kdy vážne komunikace nemocného se svým partnerem, nebudou až tak časté. Ale možná je tento názor mylný, spíše my lékaři tyto problémy nevnímáme a nemocní nás o nich většinou neinformují.

To dále zvyšuje míru jejich depresivity a existenciálního osamění (1–4). A někdy se setkáváme s příbuznými našich nemocných, kteří jako by nevnímali situaci nemocného. Zcela výjimečně se setkáme s příbuznými, kte-

ří nás lékaře tlačí do nějakého rozhodnutí či do nějaké aktivity, kterou bychom sami nevolili.

Bohužel čím dál více se setkáváme se starými nemocnými, kteří k nám přijíždějí sami, i když mají děti. A z těchto dětí si nikdo neudělá čas, aby alespoň jednou přijel a nasál všechny informace o nemoci a svém rodiči, které jsou nutné k tomu, aby léčba probíhala tak, jak má. Protože chronické nemoci obvykle vyžadují mnoho léků, a tedy i vědomí o jejich funkci a nežádoucích účincích, a to vše pochopit je nad sílu starších pacientů. Potřebují někoho z rodiny, kdo tyto informace nasákne do sebe, pochopí a v případě potřeby či v situaci, kterou nemocný nebude zvládat, zorganizuje, co je třeba. Ale to chce od zdravého člena rodiny, aby si ve své hlavě udělal místo pro vnímání problémů nemocného.

3 Pohled psychologa

Sociální síť nemocného tvoří ovšem nejen jeho rodina, ale i jeho přátelé. A bohužel i počty přátel vlivem nemoci zpravidla prořídnu. Tím, že pacient přestane chodit do práce, přestane být v kontaktu se svými přáteli v práci (sejde z očí, sejde z mysli). Ovidius, současník Krista, připomíná: Dokud budeš šťasten, budeš mít mnoho přátel, ale zachmuří-li se čas, budeš sám. (Donec eris felix multos numerabis amicos. Tempora si fuerint nubila solus eris. Tristia I.9.5). Není proto divu, že po zjištění onkologické diagnózy prořídnu i přátelé. Důvodů tohoto jevu je více.

Často přátelé neumí komunikovat s člověkem postiženým závažnou nemocí. Neví jak a o čem se s ním bavit, bojí se vyslovit obavy, které je napadají, sami otázku smrti nemají zpracovanou. Zkrátka cítí se před ním trapně, a proto se stáhnou. Po jeho uzdravení se přihlásí, a pak se třeba omlouvají. Čím více nemoc člověka stravuje, tím větší potíže mají někteří přátelé s nalezením vhodné formy a obsahu komunikace, a tím více se této komunikaci vyhýbají. Pouze ty nejpevnější a nejryzejší přátelské vztahy to překonají.

Samozřejmě, u lidí s utilitárním či instrumentálním postojem k druhým, tzn. u manipulátorů, musíme počítat i s egocentrickými důvody typu: „Jako nemocný *mi* už není ku prospěchu.“ (Naštěstí takových lidí je odhadem do 5%; prevalence poruch osobnosti). Zkrátka závažná nemoc člověka poškozuje

nejen somaticky, ale poškodí jej také v oblasti sociální a samozřejmě i finanční (1–4).

Komunikační problémy mezi partnery nejsou výjimečné, už vzhledem k míře rozvodovosti. Navíc co se týká nemoci a obav ze smrti, často dochází ke srážce *hypochondrického* a *fobického* typu.

Fobický typ nutí hypochondrického do veselosti, zakazuje mu mluvit o chorobě, ba na ni i myslet, musí říkat samé optimistické věty, že to přežije a podobně. Typickou psychickou obranou pro ně je popření (metaforicky pštros, který strká hlavu do písku).

Hypochondrický typ toto ale nedokáže, popření mu nefunguje, proto používá slabší obrany projekce. Bývají to často lidé se sklony k depresím (dysthymiím). Ti mají sklon tendenci o nemoci stále mluvit a dokola se zaobírají problémy, co se může stát. Od lékaře jako autority žádají, aby jim jejich obavy vyvrátil. (Vtipně je to ztvárněno ve filmu Vesničko má středisková v rozhovoru mezi dr. Skružným a Rambouskem o pelhřimovském krematoriu.)

Oba typy jsou ve vyhraněné podobě extrémní a nezdravé. Bohužel člověk si nemůže vybrat, jaký typ bude. Partneři často bývají opačné typy a choroba zpravidla jejich odlišnosti jen zesílí, jeden chce ještě více mluvit, druhý chce ještě více mlčet. Stejně tak zesílí i jiné povahové nešvary partnerů, například jeden v tísní chce neustále být s tím druhým, ale ten naopak v krizi chce být sám („Omluvte mě, odcházím zdechnout do houští,“ Šimek a Grossmann). Dlouhodobá vztahová nepohoda dělá partnerský vztah vratkým a emoční zátěží, která plyne z maligní nemoci, tyto negativní emoce spíše zesiluje než oslabuje. Proto si mnozí pacienti stěžují, že v krizích a těžkých dobách už si s partnerem přestávali být oporou. Ano, tak nějak žili vedle sebe, ale odcizeně, těžké období jen překodrcali každý sám za sebe.

A dlouhodobá nemoc, která člověka na mnoho měsíců vyřadí z práce, má ještě jeden psychický vliv na nemocného. Vymizí nutnost řešit problémy svázané s rolí a postavením nemocného v práci, a tak se uvolní čas pro řešení, starších, dříve neřešených domácích problémů, které byly při upřednostnění problémů pracovních takzvané „dány k ledu“, podobně jako se děje o dovolené či při odchodu do důchodu, kdy najednou začnou lidi řešit

staré konflikty, které dříve raději přešli a řešili něco přednějšího.

Když se po somatickém onemocnění jednoho člena partnerské vztahy rozpadnou, bývají to většinou vztahy, které už před nemocí visely na vlásku, a tuto poslední kapku už nevydržely. V menší míře pak vztahy, které jsou založeny na extrémní vztahové asymetrii. Ona se o něj stará jako o dítě. Když ale ona onemocní, on ji opouští a skáče do náruče jiné, která mu poskytuje stejnou službu.

Komunikace s onkologicky nemocným je jiná než komunikace se zdravým člověkem!

Komunikace s onkologicky nemocným vyžaduje od zdravého člověka, aby před vstupem do pokoje k nemocnému sám sebe zklidnil a upravil svoje psychické tempo na podobné tempo nemocného člověka. Zdravý člověk musí empaticky vycítit, co nemocný potřebuje, o čem chce hovořit, o čem ne. Zdravý člověk si musí dát pozor, aby neudílel rady nemocnému, protože ty mu obvykle nepomohou. Zdravý člověk se někdy ptá nemocného: „Potřebuješ něco?“ Musí si ale uvědomit, že nemocný nepotřebuje *něco*, ale potřebuje *jeho* jeho přítomnost, jeho naslouchání, jeho pomoc, jeho podporu, zájem. Potřebuje čas, který mu blízký člověk věnuje, potřebuje, aby s ním společně nesl trápení. A to je velmi těžké, vyžaduje to trpělivost a čas od zdravého člověka. Nemocného s rakovinou obvykle oplétají myšlenky na svou nemoc a trápení z ní plynoucí, takže od něj nelze čekat velký zájem o dění daleko od něho (1).

4 Vliv nemoci na partnerské vztahy – data z klinických analýz

Přirozené je, že člověk by chtěl po zjištění maligní diagnózy žít stejným životem, jakým žil před touto diagnózou, jenže to obvykle již nejde. Pokročilé stadium maligní nemoci zásadně limituje sociální angažovanost, a tedy mění sociální identitu člověka a jeho sociální síť. Pacienti i pečující rodinní příslušníci musí více a více času věnovat nemoci a omezovat sociální aktivity, a to vede k změnám v jejich sociální síti. A proto se u nich může objevit pocit sociálního vyloučení. Závažná nemoc, jakou je rakovina, nepostihuje pouze tělo nemocného, ale mění zásadním způsobem

jeho sociální identitu i partnerské vztahy. Pečující rodinný příslušník stojí před dilematem – poskytnout dostatečnou pomoc nemocnému členu rodiny a přitom neztratit svou profesionální dráhu, svou cestu životem, aby po ní mohl pokračovat třeba po smrti nemocného.

Na téma vliv vzniklé maligní nemoci na soudržnost partnerských vztahů bylo publikováno velmi málo studií. Klinickou studií bylo prokázáno, to co lze tušit, tedy že největší negativní dopad na zdraví, a tedy na prognózu nemocného má rozvod či separace v době stanovení diagnózy maligní nemoci (5, 6). Dále existují tři analýzy, jejichž autoři došli k závěru, že přítomnost maligní nemoci nezvyšuje riziko rozpadu partnerského vztahu. Tyto tři práce do souboru zahrnuly pacienty všech věkových kategorií. Vzhledem k vyššímu věku výskytu nádorů, tedy hlavně pacienty vyšších věkových skupin (7, 8, 9).

Pouze jedna z publikovaných analýz se soustředila na rizikovou skupinu mladých lidí ve věku 20–39 let, léčených pro maligní chorobu. Průměrná doba od stanovení diagnózy byla 7,4 roku. Nejčastějším nádorem v této věkové kategorii byl karcinom cervixu (45 %) nebo lymfom (20 %). Ve skupině nemocných, kteří byli mladí ve věku 20–39 let a prodělali onkologickou léčbu, bylo vyšší riziko rozvodu či separace než ve skupině kontrolní (18 % v skupině mladých nemocných proti 10 % v kontrolní zdravé skupině). Ve skupině nemocných mladých lidí častěji opouštěli zdraví muži nemocnou ženu než zdraví ženy nemocné muže.

Autoři této studie zvýšený rozpad manželství ve srovnání s kontrolní skupinou (věkově vybalancovanou) to vysvětlují mnohem větší nestabilitou svazku ve věku 20–39 let než ve starších věkových kategoriích, v nichž již existují zdravé děti, o které se oba partneři snaží starat (9). Z dalších vlivů je třeba připomenout běžné přechozené či bezdětné vztahy (> 4 roky), které mají tendenci se samovolně rozpadat a nemoc jim k trvanlivosti nepřidává (2).

Onemocnění maligní nemocí v dětství má také negativní vztah na trvanlivost párového soužití (10). Důvodem je zřejmě raná citová deprivace, která snižuje bazální citovou jistotu člověka se závažnou nemocí vzniklou v dětském věku.

5 Vliv podpory rodiny na délku přežití pacientů s maligními nemocemi – data z klinických analýz

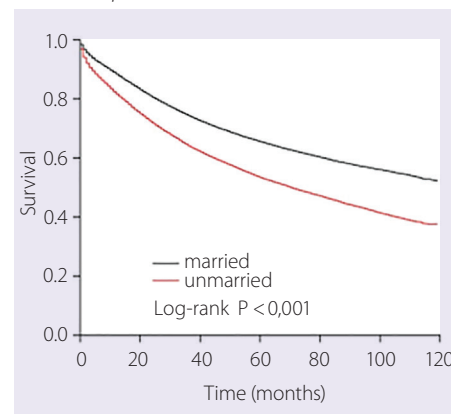
Příznivějšího průběhu nemoci u pacientů, kteří mají pečující zázemí, oproti pacientům bez pečujícího zázemí si všímáme, nicméně to je jen náš dojem nepodpořený statistickou analýzou. Při pohledu do literatury na téma podpora rodiny, rodinný stav a délka přežití (*family support and cancer survival*, nebo *marital status and cancer survival*) zjistíme, že otázkou vlivu rodinného zázemí na délku života onkologicky nemocných, se zabývalo opravdu mnoho studií. Většina z nich došla k závěru, že pečující rodinné prostředí prodlužuje průměrné přežití nemocných oproti skupině nemocných bez pečujícího zázemí, jak dokládají citované práce (11–21). Platí to minimálně u všech častějších typů nádorů.

Jedna studie hodnotila také vliv spokojenosti v partnerských vztazích vztažené na výsledky léčby karcinomu prsu. Autoři této studie konstatovali zpomalené zotavování u pacientek, které žily v partnerském vztahu s převládajícími negativními emocemi (22). Nicméně pacienti bez pomoci pečujícího člověka, ať již z rodiny či mimo rodinu na tom, jsou ve všech studiích hůře a mají kratší i celkové tzv. tumor specifické přežití (23).

Největší studie zaměřená na vliv ukotvenosti či neukotvenosti onkologického pacienta v párovém soužití vznikla v USA. Vyhodnocovala vliv ukotvení v párovém soužití versus neukotvení u 10 nejčastějších maligních chorob. Analýza vyšla z americké databáze s názvem *Surveillance, Epidemiology and End Results*, v níž bylo identifikováno 1 260 898 pacientů s 10 nejčastějšími maligními chorobami v USA, diagnostikovanými v letech 2004–2008. Jednalo se o karcinomy plic, tlustého střeva, slinivky břišní, prostaty, jater a žlučových, ne Hodgkinských lymfomů, rakovinu hlavy a krku, rakovinu vaječníků a rakovinu jícnu.

Dostatek informací pro analýzu vlivu rodinného stavu na přežití bylo u 734 889 pacientů. U osob žijících v manželském svazku bylo statisticky významně menší riziko úmrtí na toto onemocnění než u osob žijících samostatně, a to u všech diagnóz. Dále uvádějí, že přínos ze soužití v manželském svazku byl výraznější pro muže než pro ženy. Dále tyto

Graf 1 Kaplan Meier křivka ukazuje, že celkové přežití (*overall survival – OS*) je lepší u pacientů žijících v manželském svazku než pacientů žijících samostatně bez párového soužití



autoři uvedli, že pro některé typy uvedených nádorů byl přínos soužití v manželství větší než přínos samotné chemoterapie, používané v uvedených letech. Analýzu uzavřeli slovy, že pacienti nežijící v manželském svazku (*unmarried*) mají signifikantně vyšší riziko pozdního rozpoznání nemoci, až v době diseminace a vzniku metastáz a signifikantně vyšší riziko úmrtí na tato nádorová onemocnění (24).

Pro grafické znázornění obr. 1. jsme vybrali výsledky z jiné práce, která hodnotí délku života pacientů s nádorem tlustého střeva, žijících v manželském stavu oproti pacientům nežijícím v manželském svazku (*single*) (25).

Další velká studie, které vyšla z databáze SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Result*), analyzovala vliv způsobu života v páru či *single* a rozlišovala čtyři alternativy: pacienti žijící trvale *single*, pacienti žijící v době nemoci v manželském svazku, pacienti rozvedené či žijící separovaně a konečně pacienti ovdovělé. Autoři této studie analyzovali výsledky léčby v letech 1973–2011. Do studie bylo zařazeno 97 662 pacientů s karcinomem ledviny. Z toho 64 884 žilo v manželském svazku a 32 778 mimo manželský svazek (9 831 rozvedených, či žijících odděleně, 9 692 ovdovělých, 13 255 žijících *single*). Pětileté celkové přežití (*overall survival = OS*) a tumor specifické přežití (*cancer specific survival CSS*) bylo u:

- nemocných žijících v manželském svazku: OS = 73,7 %, CSS = 82,2 %,
- nemocných rozvedených anebo žijících odděleně: OS = 69,5 %, CSS = 80,7 %,
- nemocných ovdovělých: OS = 58,3 %, CSS = 75,7 %, a
- nemocných žijících trvale *single*: OS = 73,2 %, CSS 83,3 %

Multivariantní analýza prokázala, že při srovnání s nemocnými žijícími v manželském svazku měly ovdovělé osoby nejhorší prognózu, nejhorší OS a CSS. Pacienti žijící v manželském svazku měli podstatně lepší celkové přežití než ovdovělý pacient. Pacienti nežijící v partnerském svazku a obzvláště ovdovělé osoby mají nejvyšší riziko úmrtí z progresu nádoru. Překvapivě dobře vyšla podskupina pacientů žijících trvale single. Autoři to vysvětlovali mladším věkem v této podskupině a alternativními zdroji podpory, například žijícími rodiči (26). Tato data sumarizuje tabulka 1.

U mnohočetného myelomu byla největší analýza provedena opět v USA (27). Do této analýzy bylo zahrnuto celkem 10 161 případů mnohočetného myelomu, obsažených v registru SEER v intervalu roku 2007 až 2012. Medián sledování byl 27 (0–71) měsíců (27).

Posuzoval se vliv rodinného stavu včetně dalších proměnných: základní či lepší zdravotní pojištění a ekonomický stav daný určitou příjmovou kategorií. Naštěstí otázky rozdílné výše zdravotního pojištění a tím rozdílné kvality ošetření nemusíme v ČR řešit, takže tato část analýzy se ČR zatím netýká. A tak uvedeme pouze výsledky vlivu rodinného stavu na tentokrát ne celkového přežití, ale na riziko progresu viz tabulka 2, tak jej je autoři publikací uvedli. Z uvedené analýzy opět vyplývá, že pacienti žijící v partnerském soužití měli menší riziko relapsu a jejich křivka přežití byla lepší než u dalších kategorií.

K podobným závěrům došli autoři studií, kteří testovali otázku vlivu přítomnosti či absence rodiny (*marital status*) na přežívání nemocných s dalšími typy nádorů, včetně Hodgkinova lymfomu. Níže citované studie se shodují v tom, že za rizikovou skupinu považují nejen ovdovělé osoby, ale prostě obecně osoby s rozpadlým partnerským vztahem a nově vzniklou maligní nemocí (28–37). Pacienti, kteří žijí bez podporujících rodinných a partnerských svazků, mají více komplikací a žijí po stanovení diagnózy kratší dobu než pacienti žijící v podporujících rodinách či partnerských vztazích, a to bez ohledu na typ maligní nemoci, jak vyplývá z citované literatury (29–37). Čelit maligní nemoci bez podpory blízkého člověka je nepopíratelně větším stresem, větší nepohodou, než když se mu čelí s podporou rodiny, jak dokládá odborná literatura.

Tab. 1 Vliv přítomnosti či nepřítomnosti párového soužití na délku pětiletého celkového přežití (OS) a beznádorového přežití (CSS) a informace o věkovém složení jednotlivých skupin (26)

	Párové soužití	Rozvedený/ odloučený	Ovdovělý	Žijící samostatně (single)
Celkový počet pacientů	n = 64 884 (66,5%)	n = 9 831 (10,1 %)	n = 9 696 (9,9%)	N = 13 255 (13,6)
Věk ≤ 65	39304 (60,6%)	6 741 (68,6 %)	1 866 (19,3 %)	10 215 (77,1)
Věk > 65	25580 (39,4 %)	3 090 (31,4 %)	7 826 (80,7 %)	3 040 (22,9%)
5leté OS (celkové přežití)	73,7 %	69,5 %	58,3 %	73,2 %
5leté CSS Tumor specifické přežití	82,2 %	80,7 %	75,7 %	83,3

Cancer specific survival CSS – tumor specifické přežití je doba od diagnózy či zahájení léčby do úmrtí způsobené touto nemocí. Pacienti, kteří zemřou z jiných příčin, které nesouvisí s nádorovou nemocí, nejsou zahrnuti do této analýzy, neboli jsou z ní vyloučeni.

Celkové přežití – overall survival (OS) je doba od stanovení diagnózy či léčby do úmrtí z jakékoliv příčiny. Do této analýzy jsou zahrnuti i pacienti, kteří zemřou z jiného důvodu, než je nádor, pro který byli léčeni, třeba jsou srazeni autem na přechodu do nemocnice a zemřou.

Tab. 2 Vliv párového a nepárového soužití na riziko progresu, tedy na prognózu nemocných s mnohočetným myelomem. Čím vyšší je HR (hazard risk), tím kratší celkové přežití nemocných (27)

Přítomnost či absence párového soužití	Hrubý HR (95 CI)	p	Multivariantní analýzou stanovený HR (95 CI)	P
Párové soužití	1,0 referenční hodnota		1,0 referenční hodnota	
Rozvedený/ odloučený	1,34 (1,20–1,44)	< 0,001	1,24 (1,11–1,39)	< 0,001
Žije samostatně (single)	1,5 (1,38–1,65)	< 0,001	1,39 (1,27–1,53)	< 0,001
Ovdovělý	1,64 (1,38–1,95)	< 0,001	1,43 (1,20–1,71)	< 0,001

HR – hazard ratio, riziko progresu

6 Sociální stresory působící na nemocné

6.1 Nenaplnění potřeby pozitivních lidských vztahů

K zásadním potřebám člověka patří a) pohybovat se, b) komunikovat, c) mít svoji komunitu, (tlupu či smečku) (1). Proto zavření na samotku bylo vždy těžkým trestem i pro otrlé vězně.

Člověk je tvor společenský, žije ve společnosti, většina lidí společnost potřebuje. Z hlediska intenzity vztahů psychologové tuto lidskou potřebu rozčlenili do tří okruhů.

Vnitřní okruh blízkých osob

Tyto osoby představují ty nejdůležitější vazby pro konkrétního člověka, jde o několik velmi blízkých osob, kterým naprosto důvěřuje, které mu pomáhají spoluvytvořit smysl života, s nimiž může plánovat blízké i vzdálené cíle, komunikovat, spolupracovat, a to vše s cílem přežít a prosperovat. Jde o člověka, u něhož se může spoléhat na emoční podporu v době krize, člověka, s nímž si poskytuje vzájemnou

pomoc, člověka, který potvrzuje jeho lidskou hodnotu. Takové osoby tvoří vnitřní jádro sociální komunity (obvykle do 5 osob). Dle této definice člověk může být v nějaké situaci sám, ale necítit se osamocen, protože se cítí intenzivně propojen se svým partnerem, rodinou a přáteli neboli s vnitřním jádrem své sociální komunity.

Potřebu těchto blízkých osob velmi dobře charakterizuje rakouské přísloví: Každou bolest lze překonat, každá hluboká rána se zahojí, jen musíš najít duši, která se s tebou o to podělí, v originále: Ein jeder Schmerz lässt sich verwinden, und jede tiefe Wunde heilt, nur eine Seele musst Du finden, die alle Schmerzen mit Dir teilt.

Okruh přátel

Okolo tohoto vnitřního jádra, nejužšího kruhu blízkých osob, popisují psychologové okruh přátel (sympatizujících osob), kterých bývá 15 až 50, kteří tvoří sociální jádro pro komunikaci. Od osob z této skupiny může člověk občas obdržet výpomoc (pomoc s projekty anebo hlídání dětí či domácích mazlíčků). Vazba na tyto lidi je sice také po-

zitivní, ale již ne tak hluboká jako na osoby vnitřního jádra.

Kolektiv a veřejnost

A třetím kruhem je pak společnost jako taková, se všemi pozitivními i negativními vazbami. Jde o veřejný prostor, který zůstává částečně anonymní.

Samota (osamění) anglickým termínem *loneliness* vzniká deficitem kontaktů v jednotlivých vyznačených prostorech. Chybění těch nejužších kontaktů se nazývá intimním osaměním, chyběním okruhu přátel vzniká vztahová osamělost, chyběním kolektivu či kontaktu s veřejností vzniká kolektivní osamělost.

Pocit samoty je rizikovým faktorem pro pokles kognitivních funkcí, poruch spánku, snížení imunity a všech možných lidských neduhů. Prostě jak říká lidové přísloví: *Kde není radost, tam spánek nepřichází*. Samota a omezená komunikace se dává i do souvislosti s rozvojem Alzheimerovy nemoci. Důsledky deficitu lidských vztahů jsou náplní nesčetných psychiatrických studií, takže je pravda, že osamělým lidem rychleji klesá jich IQ, jejich mentální funkce, ale horší se i další parametry lidského zdraví. Počty vědeckých prací evidovaných v databázi PubMed na téma *loneliness* dlouho stagnovaly, ale poslední dva roky je vidět značná exploze a letos v červnu je již počet publikací vyšší než polovina z minulého roku, což dokazuje, že jde o problém nyní vysoce aktuální, kterému se věnuje zvýšená pozornost oproti letům předchozím. V české a slovenské literatuře evidované v databázi medvik.cz je k červnu 2022 celkem 103 prací analyzujících vliv samoty na lidské bytí s podobným nárůstem v posledních letech. A důležité je, aby si negativní dopady samoty na člověka uvědomili poskytovatelé sociálních a zdravotních služeb. Samota představuje tedy jeden z možných stresorů, které potkají nemocného člověka.

6.2 Život v blízkosti dysthymické osoby, neboli člověka s negativním viděním minulosti, přítomnosti i budoucnosti v chronické nenáladě

Jistě každý z čtenářů zná osoby, které jsou povětšinou času převážně nespokojené, pesi-

mistické, mrzuté, často našťavané, podrážděné a někdy i agresivní, osoby, které mají často negativní emoce, mluví o převážně o negativních věcech a jevech a vše vidí černě, osoby, které často kritizují, jsou většinou vnitřně nespokojené, otrávené, mají „blbou náladu“. Jistě každý čtenář přišel do styku s osobami, které jsou nervózní, neklidné, napjaté, prostě vyzařuje z nich emoce: „všichni mě štvou“. Tyto lidé drtí své okolí negativními slovními projevy. Obvykle nemají schopnost ličit pozitivní emoce a radostné prožitky, mají omezenou schopnost společně plánovat a společně prožívat a těšit se na pozitivní aktivity a bavit se o příjemných prožitcích. Charakteristické pro ně je, že se neumí z plna hrdla smát. Proto jsou často neoblíbení a pro jejich okolí je obtížné s nimi vycházet. A své blízké osoby mohou značně stresovat, případně v nich indukovat depresivní psychické změny. Tyto lidé velmi často naplňují diagnózu *dysthymie*. Této diagnóze je v české literatuře věnováno více článků od psychiatrů, kteří dominantně řeší jejich medikamentózní léčbu, ale existuje pouze jedna knižní publikace psaná psychologem Jeronýmem Klimešem, v níž najde čtenář doporučení, jak se tímto problémem vypořádat, ať ji je sám dysthymikem, nebo pod negativním vlivem dysthymika. Kniha se jmenuje **Dysthymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí** (38). Tato publikace obsahuje několik příběhů nemocných lidí, kteří byli vystaveni působení osoby s negativním viděním světa a na ně navazuje psychologická analýza problému.

7 Vliv stresu a psychické nepohody na vznik maligních chorob

V odborné literatuře je hodně publikací, v nichž byl analyzován vliv chronického stresu a psychické nepohody na rozvoj maligního onemocnění a to jak v experimentu na molekulárně biologické úrovni, tak v rámci klinických studií. Experimentální laboratorní studie prokázala, že chronický psychický stres urychluje vznik plicních metastáz karcinomu prsu (39). Dále bylo v experimentu na myších prokázáno, že chronický psychický stres urychloval vznik a růst jaterních metastáz karcinomu tlustého střeva (40). Proč chronický a psychický stres urychluje vznik a růst nádorů

není nijak podrobně známo. Za jednu z příčin je označována zvýšená produkce katecholaminů a diskutuje se, zda by mohla léčba betablokátry snížit toto riziko. Katecholaminy podporují rychlost růstu nádorů prostaty, vaječníků, prsu a tlustého střeva (41). Dále bylo prokázáno, že chronický stres mění expresi genů a zvyšuje expresi genů, které urychlují vznik nádorů prostaty (42). Velmi četné laboratorní experimenty prokázaly, že chronický psychický stres se podílí na vzniku nádorů a má potenciál urychlovat růst nádorů (43–49).

Vlivem psychického stresu na vznik a průběh nádorové nemoci se zabývalo poměrně hodně klinických studií, i když jejich provedení metodicky není nijak jednoduché, protože je třeba eliminovat vliv jiných činitelů. Již v roce 2005 zveřejnili souvislost mezi chronickým stresem a depresí indukovanou imunitní dysfunkcí a vznikem karcinomu prostaty (50).

Vznik tumoru prsu souvisí s mnoha faktory, které zvyšují jeho riziko, patří mezi ně také chronický psychický stres, obvykle asociovaný s nadváhou (50–54).

Poslední metaanalýza vlivu chronického psychického stresu, která sumarizovala data z 16 studií (163 363 osob), prokázala, že chronický psychický stres zvyšuje počet nádorových onemocnění (morbidity) i počet úmrtí na ně (mortalitu). Bylo to prokázáno u osob s nádory tlustého střeva a konečníku, prostaty, slinivky břišní, jícnu a leukemií (55).

V práci, analyzující rizikové faktory pro vznik karcinomu prsu, jsou mezi faktory zvyšujícími riziko karcinomu prsu uvedeny také chronický psychický stres v posledních pěti letech a pocit nedostatečné podpory blízkými osobami (56).

A jako další možný chronický stresor je život v blízkosti osob s chronicky negativním viděním všeho kolem sebe. Toto je specifický problém, ne zcela v ČR ojedinělý a nyní vyšla kniha, kde je tento problém rozebrán do podrobností a kde vychází i doporučení, jak jej zvládat.

Empatie lékaře, přidaná hodnota k léčbě, která zlepšuje výsledky

V roce 2012 byl zveřejněn rozhovor s dlouholetým předsedou České onkologické společnosti profesorem Jiřím Vorlíčkem s názvem *České medicíně chybí empatická nastavenost*

personálu. Profesor Jiří Vorlíček v tomto rozhovoru zdůraznil nutnost přiměřené empatie lékařů, pokud s nimi jejich pacienti mají být spokojeni, a zároveň si povzdech nad postupným vytrácením empatie z medicíny (57).

Podobou výpověď má článek doc. Miroslava Světláka, přednosty Ústav psychologie a psychosomatiky LF Masarykovy univerzity, a redaktorky Zdeňky Kovářové, v němž autoři konstatují: „Přes všechny vědecký pokrok se však z medicíny ztrácí něco, co je fundamentální. Ztrácí se vědomí toho, že medicína je v první řadě o setkání dvou lidských bytostí a teprve pak je vším ostatním“ (58). Ale i četné další články poukazují na nutnost uchování umění naslouchat a empaticky vnímat pacienty (59–61). A zvláště pak v onkologii (62). Od lékaře pacienti očekávají empatii, a pokud ji lékař má, tak je spokojenější jak lékař, tak i jeho pacienti, jak již v české literatuře opakovaně zaznělo (63, 64, 65).

A důležité je, jak uvedla Jaroslava Sladká, pokud je empatie v medicíně, je méně chyb a jsou přesnější diagnózy (66).

Lékař, který vnímá a chápe emoce pacienta, který má zájem a starost o pacienta, pozitivně ovlivňuje výsledek léčby. Stručně to charakterizuje přísloví: *Slovo lékaře léčí*. Slovo empatického lékaře je tou přidanou hodnotou, která posiluje účinek použité léčby (67).

V medicínské literatuře lze nalézt četné publikace, jejichž autoři zkoumali vliv přítomnosti či nepřítomnosti empatie lékařů na výsledek léčby.

Autoři analýzy výsledků práce empatických a neempatických lékařů uvádějí, že pacienti s chřipkovými příznaky, kteří byli léčeni empatickými lékaři, měli pozitivní změny ve svém imunitním systému, což vedlo k tomu, že trvání příznaků bylo signifikantně kratší ve srovnání se skupinou léčenou lékaři, kteří byli hodnoceni jako málo empatictí (68).

Stejně tak u pacientů s diabetem mellitem byla popsána lepší kontrola glukózy a cholesterolu, pokud o ně pečovali lékaři s empatií, než v kontrolní skupině, jejíž ošetřující lékaři byli hodnoceni jako neempatictí (69).

Další analýza výsledků práce lékařů s dostatečnou a nedostatečnou empatií uvádí, že lékaři, kteří s empatií pečovali o své nemocné, byli méně často terčem stížností svých nemocných ve srovnání s druhou skupinou lékařů s nedostatečnou empatií (70).

Povzbuzující empatická komunikace snižovala vnímání experimentálně navozené bolesti ve srovnání s neutrální či neempatickou komunikací (71–73). Míra vnímané bolesti totiž souvisí s aktuálním nastavením prahu pro bolest a toto nastavení výrazně ovlivňují psychické faktory.

V literatuře je spousta publikací, klinických studií, jejichž autoři došli k závěru, že pro nemocné je empatický přístup lékaře velkým přínosem, zvláště v onkologii, ale také v chirurgii a samozřejmě u praktického lékaře (74–82).

Humánní, empatický a starostlivý postoj k pacientovi se dle výše uvedených prací odráží na výsledku léčby. Jean Decety to vysvětluje tím, že lékař, který získá pacientovu důvěru, ujistí pacienta o svém zájmu pomoci mu a vyjádří sympatii k němu, zlepší subjektivní pocity pacienta, sníží tak míru jeho stresu, sníží aktivitu sympatického nervového systému a zvýší aktivitu parasympatiku. Autonomní nervový systém je spojen s endokrinním systémem, a ten na tuto situaci reaguje uvolněním oxytocinu. Oxytocin tlumí stres, stimuluje rozvíjení mezilidských vazeb a vznik pocitu důvěry. Oxytocin je důležitým faktorem ovlivňujícím sociální interakce, snižujícím úroveň stresu a anxiety (83, 84).

Metaanalýzu studií prokazujících, že chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost autoimunitních i maligních nemocí, jsme již zveřejnili (85–87). A velmi pěkně je souvislost psychiky pacienta se somatickými nemocemi popsána v recentním článku nazvaném *Duše jako imunomodulátor* (88). Na souvislosti psychické zátěže a vzniku organického onemocnění upozorňoval Zdeněk Boleloucký již v sedmadesátých letech. Závěry celostátního sympózia (podzim 1978) na téma: *Životní události a poruchy duševního a tělesného zdraví*, shr-

nul v článku nazvaném *Životní události jako rizikový faktor onemocnění* (89). Konstatoval, že životní události společně s faktory biologickými a psychologickými působí jako spouštěcí mechanismus psychických i somatických chorob v souvislosti s tím, jak velkou intenzitu úsilí musí subjekt vynaložit, aby se vyrovnal s novou životní situací (89).

Závěr

Tyto práce dokazují, že nejen cytogenetické či molekulárně biologické prognostické markery ovlivňují prognózu, ale že značný vliv na prognózu mají emocionální a socioekonomické podmínky života nemocného. A to je důvod, proč je při plánování léčby třeba se zajímat o rodinné poměry onkologicky nemocného, o to, zda má v rodině potřebnou oporu pro zdárný průběh léčby, nebo zda je třeba plánovat léčbu s vědomím, že v případě komplikací se dotyčné osobě dostatečné ze strany rodiny nedostane. Maligní onemocnění představuje zvýšenou zátěž pro udržení soudržnosti partnerského soužití. Pokud se partnerské soužití udrží, tak je výrazným pozitivním prognostickým faktorem pro dlouhodobé přežití v případě vzniku maligní nemoci. Lékaři se dnes lecky zbavěle schovávají za hradbu své odbornosti tvrzením, že oni jsou odborníci na tu či onu nemoc, a odmítají vnímat, jaké změny nemoc přivodí v lidské duši.

Americká onkologická společnost před několika lety publikovala pro specialisty na maligní choroby doporučení, jak rozpoznávat a klasifikovat psychické problémy, které maligní nemoc u člověka indukuje, a včas tyto případy posílat ke specialistům na nemoci lidské duše. Obdobnou publikaci jsme připravili i pro české čtenáře ve spolupráci psychiatra, psychologa a klinického lékaře (90, 91). Správný empatický lékař by měl umět léčit nemoci, které spadají do jeho kompetence, ale také umět správně reagovat na psychické problémy, které jsou s maligní nemocí spojené, jak uvádí analýza optimálních vlastností lékaře (92).

LITERATURA

1. Adam Z, Klimeš J, Pour L, et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada Publishing; 2019.
2. Klimeš J. Partneři a rozchody. Praha: Portál; 2013.
3. Popek V, Hönig K. Cancer and family: tasks and stress of relatives. Nervenarzt. 2015;86(3):266-273.

4. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. Med Clin North Am. 2017;101(6):1099-1113.
5. Sprehn GC, Chambers JE, Saykin AJ, et al. Decreased cancer survival in individuals separated at time of diagnosis: critical period for cancer pathophysiology? Cancer.

- 2009;115(21):5108-5116.

6. Carlsen K, Dalton SO, Frederiksen K, et al. Are cancer survivors at an increased risk for divorce? A Danish cohort study. Eur J Cancer. 2007;43(14):2093-2099.
7. Laitala VS, Saarto T, Einiö EK, et al. Early-stage breast cancer

- is not associated with the risk of marital dissolution in a large prospective study of women. *Br J Cancer*. 2015;113(3):543-547.
8. Dorval M, Maunsell E, Taylor-Brown J, et al. Marital stability after breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(1):54-59.
 9. Kirchhoff AC, Yi J, Wright J, Warner EL, et al. Marriage and divorce among young adult cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2012;6(4):441-450.
 10. Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, et al. British Childhood Cancer Survivor Study. Long-term population-based divorce rate among adult survivors of childhood cancer in Britain. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):116-122.
 11. Inverso G, Mahal BA, Aizer AA, et al. Marital status and head and neck cancer outcomes. *Cancer*. 2015;121:1273-1278.
 12. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:3869-3876.
 13. Ahdi H, Kumar S, Munkarah AR, et al. Prognostic impact of marital status on survival of women with epithelial ovarian cancer. *Psychooncology*. 2013;22:83-88.
 14. Abern MR, Dude AM, Coogan CL. Marital status independently predicts testis cancer survival—an analysis of the SEER database. *Urol. Oncol*. 2012;30:487-493.
 15. Wang L, Wilson SE, Stewart DB, et al. Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: does marriage affect cancer survival by gender and stage? *Cancer Epidemiol*. 2011;35:417-422.
 16. Pan IW, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: a USA population-based study from 2000-2010. *J. Clin. Neurosci*. 2015;22:1575-1581.
 17. Baine M, Sahak F, Lin C, et al. Marital status and survival in pancreatic cancer patients: a SEER based analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e21052.
 18. Brusselaers N, Mattsson F, Johar A, et al. Marital status and survival after oesophageal cancer surgery: a population-based nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2014;4:e005418.
 19. Pinquart M, Duberstein PR. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2010;75:122-137.
 20. Siddiqui F, Bae K, Langer CJ, et al. The influence of gender, race, and marital status on survival in lung cancer patients: analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials. *J. Thorac. Oncol*. 2010;5:631-639.
 21. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, et al. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol*. 2006;24:1105.
 22. Yang HC, Schuler TA. Marital quality and survivorship: slowed recovery for breast cancer patients in distressed relationships. *Cancer*. 2009;115:217-228.
 23. Nicholas Dionne-Odom J, Hull JG. Associations between advanced cancer patients' survival and family caregiver presence and burden. *Cancer Med*. 2016;5(5):853-862.
 24. Aizer AA, Chen MN, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3869-3776.
 25. Minling Liu, Lixian, Li Wei Yu, et al. Marriage is a dependent risk factor for mortality of colon adenocarcinoma without time varying effect. *Oncotarget*. 2017;8(12):20056-20066.
 26. Li Y, Zhu MX, Qi SH. Marital status and survival in patients with renal cell carcinoma. *Medicine*. 2018;97(16):e0385. doi: 10.1097/MD.00000000000010385.
 27. Costa LJ, Brill IK, Brown EE. Impact of marital status, insurance status, income, and race/ethnicity on the survival of younger patients diagnosed with multiple myeloma in the United States. *Cancer*. 2016;122(20):3183-3190.
 28. Wang H, Wang L, Kabirotov I, et al. Impact of marital status on renal cancer patient survival. *Oncotarget*. 2017;8(41):70204-70213.
 29. Zhang G, Wu Y, Zhang J, et al. Nomograms for predicting long-term overall survival and disease-specific survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5535-5544.
 30. Miao T, Li Y, Sheng X, et al. Marital status and survival of patients with kidney cancer. *Oncotarget*. 2017;8(49):86157-86167.
 31. Gao Z, Ren F, Song H. Marital Status and Survival of Patients with chondrosarcoma: A Population-Based Analysis. *Med Sci Monit*. 2018;24:6638-6648.
 32. Xie JC, Yang S, Liu XY, et al. Marital status is associated with survival of patients with astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2018;56:79-87.
 33. Franke S, Kulu H. Cause-specific mortality by partnership status: simultaneous analysis using longitudinal data from England and Wales. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(9):838-844.
 34. Huang TB, Zhou GC, et al. Marital status independently predicts prostate cancer survival in men who underwent radical prostatectomy: An analysis of 95,846 individuals. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4737-4744.
 35. Wang F, Xie X, Yang X, et al. The influence of marital status on the survival of patients with Hodgkin lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(31):51016-51023.
 36. Xie JC, Yang S, Liu XY. Marital status is associated with survival of patients with astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2018;56:79-87.
 37. Franke S, Kulu H. Cause-specific mortality by partnership status: simultaneous analysis using longitudinal data from England and Wales. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(9):838-844.
 38. Klimeš J, Adam Z. Dysthymie – lidé s temnou duší a jejich blízcí. *Novela Bohemica*; 2022.
 39. Chen H, Liu D, Guo L, et al. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β -adrenergic signaling. *J Pathol*. 2018;244(1):49-60.
 40. Zhao L, Xu J, Liang F, et al. Effect of Chronic Psychological Stress on Liver Metastasis of Colon Cancer in Mice. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139978. doi: .1371/journal.pone.0139978. eCollection 2015.
 41. Krizanová O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*. 2016;19(4):419-428.
 42. Flores IE, Sierra-Fonseca JA, Davalos O, et al. Stress alters the expression of cancer-related genes in the prostate. *BMC Cancer* 2017;17(1):621-625.
 43. Conti CM, Maccauro G, Fulcheri M. Psychological stress and cancer. *International Journal immunopathology pharmacology* 2011;24(1):1-5.
 44. Becze E. Stress and inflammation combine to fuel cancer growth. *ONS Connect*. 2014;29(4):30-11.
 45. Surman M, Janik ME. Stress and its molecular consequences in cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71(0):485-499.
 46. Sommershof A, Scheuermann L, Koerner J, et al. Chronic stress suppresses anti-tumor T(CD8+) responses and tumor regression following cancer immunotherapy in a mouse model of melanoma. *Brain Behav Immun*. 2017;65:40-149.
 47. Partecke LI, Speerforck S, Käding A, et al. Chronic stress increases experimental pancreatic cancer growth, reduces survival and can be antagonised by beta-adrenergic receptor blockade. *Pancreatol*. 2016;16(3):423-433.
 48. Shin KJ, Lee YJ, Yang, et al. Molecular Mechanisms Underlying Psychological Stress and Cancer. *Curr Pharm Des*. 2016;22(16):2389-2402.
 49. Repasky EA, Eng J, Hylander BL. Stress, metabolism and cancer: integrated pathways contributing to immune suppression. *Cancer J*. 2015;21(2):97-103.
 50. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(6):515-527.
 51. Li P, Huang J, Wu H, Fu C, et al. Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine*. 2016;95(50):e5529.
 52. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):72. doi: 10.1186/s13058-016-0733-1.
 53. Cormanique TF, Almeida LE, Rech CA, et al. Chronic psychological stress and its impact on the development of aggressive breast cancer. *Einstein*. 2015;13(3):352-356.
 54. Andersen BL, Goyal NG, Weiss DM, et al. Cells, cytokines, chemokines, and cancer stress: A biobehavioral study of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2018;124(15):3240-3248.
 55. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, et al. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *Brit. Med. J* 2017; 356: j108. doi: 10.1136/bmj.j108.
 56. Özkan M, Yıldırım N, Disci R, et al. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2017;13(4):206-212.
 57. Vorlíček J, Frantálková D. České medicíně chybí „empatická nastavenost“ personálu – rozhovor. *Acta medicae*. 2012;1(2-Onkologie):76-79.
 58. Světlák M, Kolářová Z. O empatii, soucitu a lidskosti v dnešní medicíně. *Medical tribune*. 2019;15(9):C1, C2.
 59. Bojar M. Umění naslouchat a místo empatie v EBM PsychoSom (Liberec). 2004;2(4):143-144.
 60. Stýblová V, Řehořová M. Empatie u lékaře není nikdy dost – rozhovor Zdravotnické noviny. 2012;61(12):28-30.
 61. Banýřová O, Tomanová J, Šarmířová M, et al. Hlavní ingredience dobré péče o pacienta je skutečný lidský zájem o něj. *Medical tribune*. 2017;13(9): B1, B6.
 62. Šrbová E. Komplexní léčba v onkologii aneb na čem též záleží. *AM Review*. 2017;2017(12):22-25.
 63. Zinn W. Empatický lékař. *JAMA*. 1993;1(5):370-374.
 64. Payneová L. Empatie v etickém přístupu lékaře k pacientovi. *Praktický lékař*. 2011;91(10):610-612.
 65. Sladká J. Etika a komunikace v medicíně. *Zdravotnické noviny*. 2011;60(25):22-23.
 66. Sladká J. Empatie v medicíně: méně chyb a přesnější diagnózy. *ZN plus*. 2016;65(8):12-13.
 67. Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care (Review) *British Journal of General Practice*. 2002;52(suppl. 1) S9-S12.
 68. Rakei DP, Hoeft TJ, Barrett BP, et al. Practitioner empathy and the duration of the common cold. *Family Med*. 2009;41(7):494-501.
 69. Hojat M, Louis DZ, Markham FW, et al. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med*. 2011;86(3):359-364.
 70. Huntington B, Kuhn N. Communication gaffes: a root cause of malpractice claims. In: *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16 p. No 203157-61.
 71. Smith DD, Kellar J, Walters EL, et al. Does emergency physician empathy reduce thoughts of litigation? A randomised trial. *Emerg Med J*. 2016;33(8):548-552.
 72. Fauchon C, Faillenot I, Perrin AM, et al. Does an observer's empathy influence my pain? Effect of perceived empathetic or unempathetic support on a pain test. *Eur J Neuro*. 2017;46(10):2629-2637.
 73. Krahe C, Springer A, Weinman JA, et al. The social modulation of pain: others as predictive signals of salience – a systematic review. *Front Hum Neuro*. 2013;7:386-388.
 74. Cánovas L, Carrascosa AJ, García M, et al. Empathy Study Group. Impact of Empathy in the Patient-Doctor Relationship on Chronic Pain Relief and Quality of Life: A Prospective Study in Spanish Pain Clinics. *Pain Med*. 2018;19(7):1304-1314. doi: 10.1093/pm/pnx160.
 75. Parker PA, Banerjee SC, Matasar MJ, et al. Cancer worry and empathy moderate the effect of a survivorship-focused intervention on quality of life. *Psychooncology*. 2020;29(6):1012-1018.
 76. Assaly A. The Meaning of Empathy in Patient Care Became Real the Day I Was Diagnosed With Acute Leukemia. *Am J Med*. 2020;133(4):520-521.
 77. Dambha-Miller H, Feldman AL, Kinmonth AL, et al. Association Between Primary Care Practitioner Empathy and Risk

of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2019;17(4):311-318. doi: 10.1370/afm.2421.

78. Pereira L, Figueiredo-Braga M, Carvalho IP. Preoperative anxiety in ambulatory surgery: The impact of an empathic patient-centered approach on psychological and clinical outcomes. *Patient Educ Couns*. 2016;99(5):733-738. doi: 10.1016/j.pec.2015.11.016.

79. Berry LL, Danaher TS, Chapman RA, et al. Role of Kindness in Cancer Care. *J Oncol Pract*. 2017;13(11):744-750.

80. Weller J, Jowsey T. Can we go too far with empathy? Shifting from empathy to compassion. *Br J Anaesth*. 2020; 124(2):129-131.

81. Naji Z, Salamati P, Koutlaki SA. The importance of empathy to alleviate patients' anxiety. *Burns*. 2020;46(4):987. doi:

10.1016/j.burns.2020.02.018.

82. Payneová L. Empatie v etickém přístupu lékaře k pacientovi *Praktický lékař*. 2011;91(10):610-612.

83. Decety J. Empathy in Medicine: What It Is, and How Much We Really Need It. *Am J Med*. 2020;133(5):561-566. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.012.

84. Decety J. Why empathy has a beneficial impact on others in medicine. Unifying theories. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;8:457.

85. Adam Z, Král Z, Klimeš J. Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí. *Vnitř. lék*. 2020;66(1):34-38.

86. Adamová Z, Adam Z. Vliv psychiky na hojení ran. *Rozhledy v chirurgii*. 2019;98(8):312-314.

87. Adam Z, Adamová Z, Klimeš J, et al. Social factors influence the course and prognosis of malignant diseases. *Klin On-*

kol. 2021;34(3):180-184.

88. Höschl C, Horáček J. Duše jako imunomodulátor. *Vnitř. Léč*. 2016;62(11, Suppl 4):36-41.

89. Boleloucký Z, Synková J, Boriová M, et al. Životní události jako rizikový faktor onemocnění. *Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Purkynianae Brunensis*. 1980;53(3):192-194.

90. Klimeš J, Boleloucký Z, Adam Z, et al. Screening psychických poruch indukovaných život ohrožujícími chorobami, ale i obavami z kovidové pandemie. *Acta Medicinæ*. 2021;8-9:82-89.

91. Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z, et al. Co vše zohledňujeme při hledání odpovědi na otázku jak žít s vědomím „mám maligní onemocnění“. *Acta Medicinæ*. 2021; In print.

92. Steiner-Hofbauer V, Schrank B, Holzinger A. What is a good doctor? *Wien Med Wochenschr*. 2018;168(15-16):398-405. doi: 10.1007/s10354-017-0597-8.

TIRÁŽ

Monoklonální gamapatie

Vychází jako supplementum B časopisu *Onkologie*

Onkologie 2022;16(Suppl. B)

Vydavatelství a nakladatelství:

SOLEN, s. r. o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Aneta Děřesová, deresova@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2022

Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933

ISBN 978-80-7471-421-4

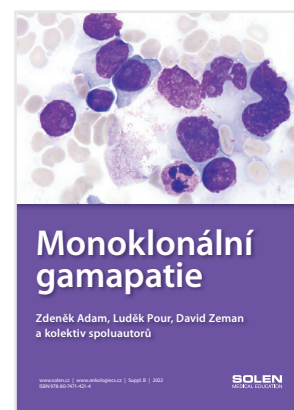
Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na webových stránkách **www.solen.cz**

Foto na titulní straně – Morfolgie buněk mnohočetného myelomu, archiv Interní hematologické a onkologické kliniky, Fakultní nemocnice Brno.

Všechny články v této publikaci prošly recenzním řízením.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DARZALEX

NÁZEV: DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, DARZALEX 1 800 mg injekční roztok. **ÚČINNÁ LÁTKA:** daratumumabum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícími a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykazali progresi onemocnění. Pouze pro DARZALEX 1 800 mg injekční roztok: v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterních k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii. V kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci. Koncentrát pro infuzní roztok se podává jako intravenózní infuze po naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok). Subkutánní forma není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specií kovaných dávek. Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR - Infusion related reactions) daratumumab je nutno před a po infuzi podat náležitou medikaci. Doporučená dávka přípravku DARZALEX koncentrát pro infuzní roztok je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze. K usnadnění podávání lze první dávku 16 mg/kg předepsanou v 1. týdně rozdělit do dvou po sobě jdoucích dní, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během 3 až 5 minut. Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) a v monoterapii je každý týden prvních 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 24. týden a nakonec každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cyklus) je každý týden prvních 6 týdnů, následně každé 3 týdny 7. – 54. týden a nakonec každé 4 týdny od 55. týdne do progresse nemoci. Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdně, v dalších 8 6týdenních cyklech následuje podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdně. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacím schématu při podávání s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) je v rámci indukce týdně prvních 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 16. týden. Léčbu je třeba ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT. V rámci konsolidace je dávkovací schéma každé 2 týdny po dobu 8 týdnů. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (3týdenní cyklus) je každý týden prvních 9 týdnů, následně každé 3 týdny 10. – 24. týden a poté každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) je 1 800 mg každý týden prvních 8 týdnů, každé 2 týdny 9. – 24. týden a každé 4 týdny od 25. týdne do progresse onemocnění. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Reakce související s infuzí (IRR): přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí. Během podávání infuze je nutno všem pacientům sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi, dokud příznaky nevyjmí. Většina IRR se objevila během první infuze a byla stupně 1-2. Příznaky převážně zahrnovaly nosní kongesci, kašel, podráždění v hrdle, alergickou rinitidu, sipání, pyrexii, bolest na hrudi, pruritus, zimnici, zvracení, nauzeu a hypotenzi. Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipiretiky a kortikosteroidy. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující IRR, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit. K prevenci pozdních IRR mají být všem pacientům po infuzích přípravku Darzalex podány perorální kortikosteroidy. Zvláštní profylaxe respiračních komplikací má být zvažována u pacientů s obstrukční plicní poruchou v anamnéze; Neutropenie/Trombocytopenie: přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií. Během léčby sledujte pravidelně krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. Pacienti s neutropenií sledujte ohledně příznaků infekce. Proloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvažována možnost podpůrné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů. Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test): daratumumab může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v pacientově séru. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu. Stanovení pacientovy krevní skupiny ABO a Rh není ovlivněno. Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta a má být zvažována fenotypizace dle místní praxe. Genotypizaci červených krvinek lze provést kdykoli. V případě plánované transfuze je nutná adekvátní komunikace s transfúzním střediskem. Pokud je nutná neokladná transfuze, je možné podat nezkrácenou ABO/Rh kompatibilní erytrocytní masu. Interference se stanovením kompletní odpovědi: daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunořizací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu. Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progresi onemocnění u některých pacientů s myelomem s IgG kappa proteinem. Je třeba zvážit antivirovou profylaxi jako prevenci reaktivace viru herpes zoster. U přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok existuje možnost snížení účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností >120 kg. Léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek. Léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Porucha funkce ledvin: Na základě analýz populační farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování; Porucha funkce jater: na základě populační analýzy farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná; Starší pacienti: úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné; Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena, nejsou dostupné žádné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu a stejně tak se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem. Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem DARZALEX. Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzeu, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anémie, periferní edém, asténie, periferní senzorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sepsi, pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem, fibrilaci síní a synkopu. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známým a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička – buď s 5 ml koncentrátem (100 mg daratumumabu), nebo s 20 ml koncentrátem (400 mg daratumumabu), nebo s 15 ml injekčního roztoku (1 800 mg daratumumabu). Přípravek DARZALEX je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekční lahvičky + 5 x 20 ml injekční lahvičky). Injekční lahvičky jsou ze skla třídy I s elastomerní zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odhrovnacím víčkem. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po naředění má být přípravek ve formě infuzního roztoku použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba při uchování v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin. Injekční lahvička s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok se má vyjmout z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechat ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C). Nepropíchnutou injekční lahvičku se subkutánním roztokem lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabici, aby byla chráněna před světlem. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002, EU/1/16/1101/003, EU/1/16/1101/004. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 02/06/2022 **VYDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

REFERENCE

1. DARZALEX® (daratumumab) Souhrn údajů o přípravku, Janssen Cilag International NV, 2/6/2022.

JANSSEN-CILAG S.R.O.,

Walterovo náměstí 329/1,
158 00 Praha 5 - Jinonice,
Česká republika



Zachyťte správný okamžik

Začněte léčbu pacientů
s mnohočetným myelomem
již v prvním relapsu
s přípravkem DARZALEX[®].

Přivítejte pohodlí a jednoduchost
bez kompromisů se subkutánní
formou přípravku DARZALEX[®].