

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