

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.