

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.