

## MNOHOČETNÝ MYELOM

### 2876. LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU U NETRANSPLANTABILNÍCH NEMOCNÝCH

Minařík J., Pika T., Bačovský J., Krhovská P., Ščudla V. (HOK FN, Olomouc)

V současné době zažíváme jeden z nejzásadnějších posunů v léčbě mnohočetného myelomu (MM). Mezi hlavní příčiny patří jednak přínos nových léků s biologickým mechanismem účinku a současně též lepší pochopení patogeneze onemocnění, umožňující dřívější diagnostiku a časné zahájení léčby. Obě tyto složky jsou vzájemně propojeny, neboť teprve zařazení nových léků do léčby přináší přínos v časných stádiích onemocnění (jako například u rizikového doutnajícího myelomu), časná diagnostika a zahájení léčby ještě před rozvojem orgánového postižení zase napomáhá k plnému využití potenciálu nových působků.

Prognóza starších nemocných neindikovaných k transplantaci periferních kmenových buněk ještě v nedávné době značně zaostávala a pouze díky kvalitní podpůrné péči nedošlo ke stagnaci délky celkového přežití v období od roku 1965 do roku 2000, kdy byl za zlatý standard považován režim melfalan s prednisonem (MP).

Prvním z léků, který prolomil zavedená schémata a nastavil nový směr léčby MM, byl thalidomid, první preparát ze skupiny imunomodulačních léků (IMiDů). Tento lék s pohnutou historií byl znovuobjeven pro nemocné s mnohočetným myelomem v roce 1997 a výsledky následných klinických hodnocení zcela jednoznačně dokladovaly jeho přínos. Velmi rychle se rozšířil a stal se součástí zavedených schémat léčby MM, zejména pro možnost plně ambulantního podání tabletové formy s absencí hematologické toxicity. Jeho hlavní limitací je vznik periferní neuropatie při dlouhodobém podávání a také nedostatečný efekt na onemocnění s rizikovým cytogenetickým profilem. Jiné nežádoucí účinky (zácpa, riziko tromboembolie, riziko fetálních malformací) jsou obvykle účinně eliminovány při dodržování bezpečnostních opatření či řádné profylaxe. V současnosti jsou v rámci České republiky (ČR) preferovány kombinované režimy thalidomidu s bortezomibem, díky značnému rozvoji nových preparátů s vyšší účinností je však thalidomid odsouván do vyšších linií léčby MM. I zde má potenciál k dosažení léčebné odezvy a díky své minimální hematologické toxicitě jej lze s výhodou použít zejména v pozdních fázích onemocnění s vyčerpáním jiných

léčebných možností. Mezi doporučované kombinace patří režimy s cyklofosfamidem (CTD), melfalanem (MPT), doxorubicinem (TAD) nebo jen s dexametazonem (TD).

Klíčovým lékem v léčbě MM je v současnosti bortezomib, první inhibitor proteasomu (PI), který bezprostředně po zavedení do léčebných režimů zcela vyvrátil dosavadní schémata a stal se stěžejní molekulou ve všech fázích onemocnění. Jeho účinek byl dokladován jak v indukční fázi, tak i v léčbě relapsů a dokonce i v udržovací terapii. Navíc má díky časně léčebné odezvě významný potenciál ke zvrácení ledvinného selhání a překonává též některé rizikové faktory, např. t(4;14) či proliferací index myelomových plazmocytů. Bohužel však, stejně jako thalidomid, působí periferní neuropatii. Ta je sice většinou jen sensitivní a do jisté míry reverzibilní, může však být značně závažná a limitovat pokračování léčby či dokonce zhoršovat kvalitu života. Perspektivní jsou nová léčebná schémata se sníženou intenzitou dávkování „weekly“ (jednou týdně namísto 2x týdně) vedoucí k nižší incidenci i závažnosti neuropatií. Rozporuplné se jeví snížení tíže neuropatie pomocí podkožní aplikace bortezomibu, ta je nicméně výhodná především pro usnadnění aplikačního přístupu (namísto nitrožilního podání) se zachováním stejného léčebného účinku. V našich podmínkách se nejlépe osvědčily režimy s dexametazonem (VD) a dále trojkombinace s cyklofosfamidem (CVD), melfalanem (VMP) či doxorubicinem (BDD). V poslední době začíná nabývat na významu velmi účinný kombinační režim s thalidomidem (VTD), který vhodně kombinuje účinek inhibitorů proteasomu a IMiDů. Jiná léčebná schémata např. v kombinaci s lenalidomidem, užívaná s výtečným účinkem u všech skupin nemocných s MM včetně vysoce rizikových kategorií na předních pracovištích ve Spojených státech, nejsou t.č. v ČR běžně dostupná, stejně jako možnost udržovací léčby. Jejich zavedení jistě přinese další posun v léčebném efektu i prognóze nemocných.

První molekulou cíleně syntetizovanou k léčbě mnohočetného myelomu je lenalidomid. Jedná se o derivát thalidomidu s cílenou snahou o potlačení nežádoucích účinků. Tato 2. generace IMiDů nepůsobí neuropatii a má podstatně vyšší léčebný efekt než thalidomid včetně účinku na některé rizikové prognostické ukazatele. Na rozdíl od thalidomidu však má nezanedbatelnou hematologickou toxicitu s nutností úpravy dávky či podpory růstovými faktory v případě významné

neutropenie, a stejně jako u thalidomidu zůstává zvýšené riziko trombotických komplikací i teratogenity, pro které je nezbytné dodržovat profylaktická a preventivní opatření. Jeho podání s konvenčními cytostatiky se většinou nedoporučuje pro kumulaci hematologické toxicity a také pro zvýšené riziko sekundárních malignit (zejména kombinace s melfalanem), na druhou stranu se jako velmi přínosné jeví kombinace s dalšími novými působky, jako jsou inhibitory proteasomu (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), monoklonálními protilátkami (elotuzumab, daratumumab) či dalšími biologickými léky, které však t.č. nejsou schválenými protokoly v rámci ČR, a můžeme se s nimi setkat pouze v rámci klinických hodnocení. Přesto i pouhá dvojkombinace lenalidomidu s dexametazonem má dokladovanou významnou účinnost a zejména dlouhodobé podání do progresu, které snad v nejbližší době bude schváleno i v ČR, signifikantně přispívá k prodloužení parametrů celkového přežití. Aktuálně je možné režim RD použít ve 2. linii léčby a je jen otázkou času, kdy jej budeme moci zařadit i do prvoléčby, ve které dramaticky zlepšuje křivky přežití především v kategorii netransplantabilních nemocných s MM.

Do druhé generace IMiDů zařazujeme rovněž pomalidomid, který je zatím nejnovějším IMiDem v léčbě MM. Má obdobný léčebný profil jako lenalidomid, je však účinnější v *in vitro* podmínkách a má odlišný způsob metabolismu, kdy většina účinné látky podléhá metabolismu v játrech a jen minimum je vylučováno ledvinami, což umožňuje podání plné dávky i u nemocných s porušenou funkcí ledvin. Zatím je možné jej v ČR podávat pouze v dvojkombinaci s dexametazonem a ve vyšších liniích léčby (minimálně dvě předchozí linie včetně bortezomibu a lenalidomidu a musí progredovat na poslední linii léčby), lze ale očekávat posun do časnějších linií i léčbu v kombinovaných režimech.

Nová generace inhibitorů proteasomu zahrnuje carfilzomib a ixazomib. Carfilzomib je prvním PI s absencí periferní neuropatie. Podává se obvykle v nitrožilní infúzi 2x týdně a je účinnější než bortezomib. Má excellentní účinnost v kombinacích a není hematotoxický. V současnosti je diskutována jeho možná kardiotoxicita u predisponovaných jedinců, většina ostatních nežádoucích účinků je spíše mírného rázu, případně kauzistická. V současné době je možné jej v ČR použít pouze při splnění přísných zákonných podmínek v pozdní fázi onemocnění. Ixazomib je prvním perorálním PI, užívaným v jedné tabletě týdně a dosud s absencí neuropatie, hematologické toxicity a minimem jiných nežádoucích účinků. V jednom klinickém hodnocení navíc demonstroval potlačení negativního prognostického

dopadu t(4;14) i del(17p). Zatím byl nicméně schválen pouze FDA a v Evropě na jeho schválení čekáme.

Skupinou léků s největším vkládaným očekáváním jsou monoklonální protilátky. První z nich, která se již chystá i na náš trh, je elotuzumab, protilátka proti povrchovému receptoru SLAMF7 (nebo též CS1). Lék samotný měl nicméně v prvních klinických hodnoceních jen omezenou účinnost, jeho hlavní doménou budou kombinované režimy (dosud dokladovaný efekt v kombinacích s bortezomibem či lenalidomidem). To může být současně i jednou z hlavních překážek jeho širšího uplatnění, zejména s ohledem na farmakoekonomickou otázku. Daratumumab je jiným typem protilátky, namířené proti povrchovému znaku CD38, která navíc prokázala i jako samostatná molekula velmi slibný efekt u tzv. „dvojitě refrakterních“ nemocných (refrakterní na PI a IMiD). Aktuálně je daratumumab zkoušen v rámci kombinačních režimů a stejně jako ixazomib byl již schválen ve Spojených státech, zatímco v Evropě na jeho schválení čekáme. S ohledem na mechanismus účinku a první klinické zkušenosti lze předpokládat jeho brzké uplatnění v rámci našich léčebných protokolů.

Kromě zavádění nových léků do léčby MM lze za revoluční počín považovat též představení nových diagnostických kritérií z roku 2014. Dosud všechna kritéria od roku 1975 indikovala zahájení léčby MM až při přítomnosti zjevných známek orgánového postižení (CRAB – hyperkalcémie, renální nedostatečnost, anémie, kostní léze). V roce 2014 publikovala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (International Myeloma Working Group, IMWG) nová kritéria se zavedením tzv. myeloma defining events (MDE), mezi které patří infiltrace kostní dřene  $\geq 60\%$  plazmatických buněk, přítomnost  $>1$  léze (nad 5mm) na magnetické rezonanci a poměr dominantních a nedominantních lehkých řetězců v séru  $\geq 100$ . Díky MDE začínáme léčit nově skupinu nemocných s dříve doutnajícími myelomem, kteří ještě nemají projevy orgánového postižení, ale jsou již ve vysokém riziku transformace do aktivního onemocnění. Časná léčba vede k lepším výsledkům, neboť cílí onemocnění, které je vulnerabilnější, brání rozvoji rozsáhlejších změn v DNA spojených s transformací myelomu a současně brání rozvoji dalšího orgánového postižení. Již nyní jsou zkoumány další rizikové faktory, které by léčbu posunuly dále k časnějším stádiím a některé léčebné protokoly potvrzují správnost indikace léčby v raných stádiích nemoci. Cílem zřejmě bude skloubení řádné rizikové stratifikace a volba režimů s maximálním léčebným účinkem a minimální toxicitou, která může vést v důsledku i k vyléčení podstatné části nemocných s MM.

## 2900. SOUČASNÉ POSTAVENÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK V TERAPII MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Krejčí M., Adam Z., Pour L. (*Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno*)

### Autologní transplantace periferních krvetvorných buněk (auto-HCT)

Aplikace vysokodávkované chemoterapie a následné podání vlastních, tedy autologních periferních krvetvorných buněk u vhodných nemocných s nově diagnostikovaným symptomatickým mnohočetným myelomem (MM) v rámci první léčebné linie je používána již od 90. let dvacátého století. Auto-HCT lze obvykle provést u nemocných s MM do 65-70 let bez přítomnosti závažných komorbidit. Cílem této terapie je zlepšit léčebné výsledky a zvláště prodloužit celkové přežití (1). Dle výsledků různých mezinárodních klinických studií byly po provedení auto-HCT počty dosažených kompletních remisí (CR) 30-40%, celkové léčebné odpovědi 80-90%, mediány doby do progresu (PFS) 25-30 měsíců a mediány celkového přežití (OS) 50-56 měsíců (1). Provedení auto-HCT u MM je bezpečné pro většinu nemocných, peritransplantační mortalita (NRM) je nízká, nepřesahuje 2-3% (1). U většiny pacientů s MM dochází po čase i přes provedení auto-HCT k relapsu/progresi MM (2).

I v dnešní době (rok 2016), kdy máme k dispozici celou řadu nových cílených léků v terapii MM (inhibitory proteasomu, imunomodulační léky, monoklonální protilátky a další), je auto-HCT nadále považována za velmi účinnou léčebnou metodu u všech vhodných nemocných s nově diagnostikovaným MM. Provedení auto-HCT u MM v rámci terapie první linie patří stále mezi standardní léčebné indikace (2).

Nejvíce účinným postupem v současnosti (rok 2016) v rámci terapie první linie u MM (z hlediska četnosti CR, prodloužení PFS a prodloužení OS) je úvodní kombinace zahrnující 1-2 nové léky (inhibitor proteasomu a/nebo imunomodulační lék spolu s dexamethasonem) v indukční fázi, následně mobilizace periferních krvetvorných buněk (PBSC) a poté provedení 1-2 autologních HCT (1). Vysokodávkovaná chemoterapie s auto-HCT by měla být součástí primární léčebné strategie u vhodných pacientů s nově diagnostikovaným MM do věku 70 let či vhodného biologického věku. Nejlepší výsledky jsou dosahovány u pacientů s chemosenzitivním onemocněním, nicméně i ostatní nemocní s MM mohou profitovat z transplantační léčby (2).

Opakovaná (tandemová) autologní HCT může být použita jako konsolidace u všech nemocných s MM, kteří nedosáhli maximální léčebné odpovědi po první

auto-HCT (1). Tato terapeutická strategie vede k dosažení vyššího počtu léčebných odpovědí a prodloužení PFS (1). Na druhé straně je spojena s mírně vyšší peritransplantační mortalitou a nebyl prokázán zcela jednoznačný benefit pro celkové přežití (3).

Optimálním přípravným předtransplantačním režimem pro auto-HCT je melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>. Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance pod 50 ml/min) vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu, obvykle na 100-140 mg/m<sup>2</sup> (1).

Autologní HCT lze úspěšně využít také jako součást léčby relapsu/progrese MM (4). Provedení další auto-HCT po předchozí reindukční terapii je léčebná možnost, která je efektivní zejména u nemocných s relapsem/progresí MM po více než 18 měsících od první auto-HCT (3,4).

### Alogenní transplantace periferních krvetvorných buněk (alo-HCT)

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-HCT) je terapeutická metoda s možným kurativním potenciálem pro nemocné s MM, je však zatížena významnou peritransplantační mortalitou, která se pohybuje mezi 20-30% a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce (1,2). I po provedení alo-HCT může dojít k relapsu MM.

Alogenní HCT u MM lze individuálně indikovat u mladších nemocných s relabujícím onemocněním bez přítomnosti závažných komorbidit, u kterých je však účinné i opakování auto-HCT. Za možnou individuální indikaci k provedení alo-HCT lze považovat první chemosenzitivní relaps MM u vysoce rizikových nemocných s časnou progresí (do 12 měsíců) po vstupní léčbě (1,2).

### Závěr

Transplantace krvetvorných buněk u mnohočetného myelomu zůstává i v současné době (rok 2016) důležitou terapeutickou modalitou, dle recentní analýzy Evropské skupiny pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT) je ročně v Evropě provedeno celkem 39 000 HCT (5), z toho HCT u myelomu představuje kolem 10 000 případů (26% všech HCT, přes 9500 auto-HCT a přes 500 alo-HCT). Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších indikací pro provedení auto-HCT. Optimální léčebný přístup u vhodných pacientů s MM do 70 let je kombinovaná terapie obsahující 1-2 nové léky s následným provedením auto-HCT v rámci léčby první linie. Využití nových léků v rámci konsolidační a udržovací terapie po auto-HCT je testováno v rámci

řady klinických studií, je obvykle dosahováno prodloužení PFS, výsledky prozatím nejsou zcela jednoznačné stran prodloužení OS (2,3). V případě relapsu/progrese MM po první auto-HCT je jedna z léčebných alternativ provedení druhé auto-HCT obvykle po předchozí reindukční terapii. Alogenní HCT u MM lze individuálně indikovat u mladších nemocných s relabujícím chemosenzitivním onemocněním bez přítomnosti závažných komorbidit, limitací provedení alo-HCT je vyšší peritransplantační mortalita.

## LITERATURA:

1. Hájek R, Adam Z, Ščudla V et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci ČHS a Slovenskou Myelómovou Spoločnosťou pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes 2012; 18(Supplementum): 1-92.
2. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 1037-1056.
3. Bruno B, Auner HW, Gahrton G et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders (report from an EBMT preceptorship meeting. Leukemia Lymphoma 2016, Epub ahead of print.
4. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 773-779.
5. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 476-482.

## 2881. PODPŮRNÁ PÉČE U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

**Radocha J. (IV. interní hematologická klinika, LFUK a FN, Hradec Králové)**

Pacienti s mnohočetným myelomem jsou v průběhu dlouhého průběhu svého onemocnění vystaveni celé řadě infekčních i neinfekčních komplikací spojených jak s povahou jejich onemocnění, tak s často opakovanou terapií.

Infekční komplikace jsou zdrojem významné morbidity a mortality pacientů s mnohočetným myelomem. Při tvorbě tohoto sdělení byly jako základní premisy využity NCCN guidelines, ECIL guidelines, doporučení vytvořená skupinou CELL pro Českou republiku a v neposlední řadě doporučení EBMT pro pacienty po transplantacích. Pro poznání dalších detailů a zákoutí

infekčních komplikací doporučuji prostudování těchto základních textů. Důvody pro vysokou incidenci infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem jsou mnohočetné. Na úrovni humorální imunity existuje dysfunkce B lymfocytů, která je manifestovaná hypogamaglobulinémií, jsou přítomny funkční abnormality dendritických antigen prezentujících buněk a v neposlední řadě také dysfunkce T lymfocytů charakterizovaná inverzí CD4:CD8 poměru T lymfocytů, abnormální poměr Th1/Th2 lymfocytů a celkově globální porucha diverzity T lymfocytů. Přítomen může být i funkční deficit NK buněk. Ačkoli není zcela jasné, který z uvedených defektů je nejvíce relevantním rizikovým faktorem pro vznik infekcí u pacientů s myelomem, nejčastěji přítomná hypogamaglobulinémie je nejčastěji spojována s rozvojem infekcí způsobených opouzdřenými bakteriemi, jako je *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*.

Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM, jsou infekce bakteriální. Nejčastěji jde o infekce respiračního traktu, především pneumonii. Antibakteriální profylaxe se proto nabízí jako jedno ze základních opatření. U pacientů s MM však rutinní antibakteriální profylaxe není indikována, s výjimkou pacientů po autologní transplantaci (ACST), kdy je očekávané období neutropenie delší než 7 dní. Zde je pak možné podat profylaxi chinolonovými antibiotiky, i když od této praxe se v poslední době upouští. Zcela zásadní je přihlédnout k aktuální epidemiologické situaci na daném pracovišti. S rostoucím množstvím polyrezistentních gramnegativních kmenů je pravděpodobné, že význam chinolonové profylaxe bude do budoucna dále ještě klesat. Výběr správné empirické antibiotické léčby je mnohdy tím zásadním krokem k úspěšnému vyléčení infekcí imunosuprimovaných nemocných. Naopak chybný výběr antibiotika může mít pro pacienta dopad na zvýšení mortality. Při výběru antibiotika je kromě spektra účinku nutné přihlédnout k jeho orgánové dostupnosti a farmakokinetice. Pečlivě je nutné také upravovat dávkování především s ohledem na možné poddávkování antibiotika. Spolupráce s klinickým mikrobiologem bývá pro rozhodování v klinické praxi velkým přínosem.

Antimykotická profylaxe je opět v případě MM vyčleněna pouze pro pacienty, kteří podstupují ASCT. Zde při očekávané neutropenii a mukositidě je standardně doporučována profylaxe flukonazolem. Preventivní podání antimykotik lze v případech mimo ASCT zvážit u pacientů se slizniční mykózou při podávaných steroidech. Profylaxe pneumocystové pneumonie má své místo zejména u pacientů léčených dlouhodobě vyššími dávkami steroidů (nad 20mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent dle NCCN guidelines)

a u pacientů po ASCT, kde NCCN doporučuje profylaxi 3-6 měsíců po ASCT. Individuálně lze samozřejmě tuto profylaxi zvážit i u jiných pacientů s MM.

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených bortezomibem, carfilzomibem a ixazomibem a pacientů po ASCT. Při léčbě inhibitory proteazomu je nutná profylaxe acyklovirem či valacyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster, který je udáván až u 13 % pacientů. Dávkování acykloviru je v tomto případě předmětem výzkumu, dle prací z brněnského pracoviště lze efektivně snížit dávku acykloviru až na 200-400mg 1x denně. Po autologní transplantaci je dle doporučení NCCN doporučena profylaxe acyklovirem po dobu minimálně 1 měsíce, dle EBMT minimálně do engraftmentu. Na našem pracovišti dodržujeme podávání acykloviru po ASCT minimálně 3 měsíce po ASCT, zejména s ohledem na možnost vzniku herpes zoster.

Doporučení pro vakcinaci pacientů jsou velmi podrobně shrnuta v doporučeních EBMT. V ČR se rutinně uplatňuje standardní očkovací schéma pro dospělé (tetanus, ...). Je možná vakcinace kterýmikoli neživými vakcínami, nicméně vzhledem k četnosti výskytu jednotlivých infekcí v populaci se současně kloníme k názoru, že očkování nad rámec běžného je individuální věcí každého pacienta. S ohledem na každoročně se opakující epidemie respiračních nákaz s dominancí viru chřipky H1N1 je nutná vysoká obezřetnost v době těchto epidemií. Mortalita na pneumonii H1N1 dosahuje u imunokompromitovaných nemocných zhruba 40 %, proto jsou nutná preventivní opatření. Jednoznačně nejúčinnější je každoroční očkování proti sezónní chřipce. Nutné je zdůraznit, že je třeba očkovat nejenom pacienty, u nichž může být účinnost očkování významně snížena, ale také rodinné příslušníky a všechny pečující osoby, zdravotní personál nevyjímaje.

Komplexní přístup, mezioborová spolupráce, ag-resivní diagnostika a léčba jsou nezbytné pro úspěšné léčení infekčních komplikací hematologicky léčených pacientů.

## **2902. MOŽNÉ VYUŽITÍ STANOVENÍ HEVYLITE PRO STANOVENÍ PROGNÓZY U NEMOCNÝCH SE SMOLDERING MNOHOČETNÝM MYELOMEM – VÝSLEDKY SPOLEČNÉHO VÝZKUMNÉHO PROJEKTU CMG**

**Maisnar V., Pika T., Pour L., Straub J., Machálek K., Walterová L., Kessler P., Jarkovský J., Hájek R. (IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové; FN a LF UP, Olomouc; FN a LF MU, Brno; VFN a LF UK, Praha; Krajská nemocnice, Liberec; Nemocnice, Pelhřimov; Institut biostatistiky a analýz MU, Brno; FN a LF OU, Ostrava)**

**Úvod:** Hledáním dalších prognostických faktorů se u nemocných s mnohočetným myelomem (MM) zabývá řada pracovišť po celém světě. Cílem je nalezení pokud možno jednoduchých laboratorních vyšetření, která by umožnila identifikovat skupiny nemocných s různým stupněm rizika. Mezi taková vyšetření patří i stanovení imunoparézy, kterou můžeme posoudit pomocí vyšetření koncentrací polyklonálních imunoglobulinů (Ig) nebo nově určením míry suprese alternativního páru monoklonálního imunoglobulinu (MIG) pomocí metody HevyLite. **Cíl:** Cílem společného výzkumného projektu CMG bylo posouzení významu stanovení imunoparézy pomocí metody HevyLite u nemocných se smoldering formou (dříve asymptomatickým) MM pro určení míry rizika jejich přechodu do formy symptomatické, současně bylo naším cílem i porovnání přínosu této nové metody hodnocení stupně imunoparézy oproti klasickému stanovení koncentrací polyklonálních Ig. **Metody:** Poslední analyzovaná sestava v rámci této pilotní studie zahrnovala vzorky séra již 96 nemocných se smoldering MM (51 mužů a 45 žen; 71 nemocných s IgG typem a 25 nemocných s IgA typem MIG). V době konání OHD již budeme mít k dispozici výsledky konečné analýzy u téměř 150 nemocných. K stanovení koncentrací párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu a následné stanovení míry imunoparézy bylo využito metody HevyLite na platformě turbidimetru SPA Plus. Projekt je podporován výzkumným grantem výrobce metody, firmou The Binding Site, UK. **Statistické zpracování výsledků a základních parametrů analyzovaných nemocných z registru CMG pro nás dlouhodobě zajišťuje Institut biostatistiky a analýz MU Brno. Výsledky:** Z 96 nemocných došlo v době zpracování výsledků již u 41 (42,7%) k progresi onemocnění do symptomatické formy. Metoda HevyLite byla statisticky významně spojena s rizikem progresu pouze u nemocných s IgG typem MIG, kdy prokázána statistická významnost ( $p = 0,026$ ) zde byla o něco lepší než při posuzování stupně imunoparézy pomocí klasické metody stanovení koncentrací polyklonálních Ig ( $p = 0,043$ ). Naopak u nemocných s IgA typem MIG se při použití metody HevyLite žádnou statisticky významnou závislost prokázat nepodařilo. **Závěr:** Zhodnocení stupně imunoparézy patří k významným prognostickým faktorům MM. Jako takový se dnes objevuje i v některých stážovacích prognostických systémech včetně nově navrženého systému CMG pro nemocné se smoldering, dříve asymptomatickým MM. Výsledky naší pilotní studie zatím potvrdily přínos metody HevyLite jako nového prostředku pro posouzení imunoparézy pouze u nemocných s IgG typem MIG, což je ve shodě s dosud publikovanými daty. Projekt byl

podporován výzkumným grantem firmy The Binding Site a grantem IGA MZ NT 12215/3.

### 2870. LÉČBA 14 PŘÍPADŮ CASTLEMANOVY NEMOCI

Adam Z., Pour L., Krejčí M., Sandecká V. (Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno)

Castlemanova choroba je termín pro reaktivní lymfocytární a plazmocytární proliferaci, která se vyskytuje buď ve formě lokalizované, unicentrické, obvykle bez systémových příznaků, nebo ve formě generalizované, multicentrické, obvykle se systémovými příznaky. Vysoká koncentrace celkové bílkoviny, případně plazmocytární infiltrace odebrané lymfatické uzliny tyto pacienty často přivede na ambulanci pro mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. V posledních 25 letech jsme diagnostikovali, léčili a sledovali celkem 14 histologicky jednoznačně prokázaných případů Castlemanovy nemoci. Sedm pacientů mělo lokalizovanou formu nemoci. V pěti ze sedmi případů bylo patologické ložisko uloženo intrathorakálně či intraabdominálně a pouze u dvou bylo na povrchu těla. U žádného nemocného s unicentrickou formou nemoci nebyly přítomny klinické příznaky a u všech těchto osob vedla operační léčba k totálnímu odstranění nemoci. Naproti tomu u všech sedmi pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci se vyskytovaly febrilie nebo subfebrilie. Tři z těchto sedmi pacientů si stěžovali na výrazné a obtěžující noční pocení. Klinické projevy vaskulitidy, která byla příčinou cévní mozkové příhody, byly přítomny u 1 ze 7 pacientů. Osteosklerotické změny na skeletu jsme detekovali u jednoho nemocného, u něhož byla i retence tekutin,

pravděpodobně související s touto nemocí. Polyklonální zmnožení imunoglobulinů, dominantně imunoglobulinu typu IgG, bylo přítomno u pěti ze sedmi pacientů s multicentrickou formou. V jednom případě byla navíc přítomna kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu a v jednom případě byly zvýšené volné lehké řetězce kappa. Pro diagnostiku multicentrické formy nemoci bylo třeba u šesti ze sedmi pacientů více než jednoho odběru materiálu pro histologické vyšetření zvětšených lymfatických uzlin. Pro diagnostiku této nemoci se ukázalo přínosné provést operační odstranění a histologické vyšetření těch uzlin, které nejvíce akumulovaly fluorodeoxyglukózu při PET-CT vyšetření. Základem léčby byla v posledních letech monoklonální protilátka antiCD20 rituximab, anebo thalidomid či lenalidomid, případně jejich kombinace. Nejnovějším lékem pro tyto nemocné je protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (Sylvant), s ní však zatím vlastní zkušenosti nemáme. Z našich sedmi pacientů s multicentrickou formou bylo léčeno pět, jeden pacient léčbu odmítl a u jednoho nejsou známky aktivity nemoci natolik vyjádřené, že by vyžadovaly léčbu. Léčba obsahující rituximab docílila kompletní remise u dvou pacientů a léčba obsahující thalidomid a lenalidomid dovedla tři pacienty do kompletní remise nemoci. V jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu rituximabem a remisi navodil thalidomid a lenalidomid a v jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu thalidomidem a kompletní remise bylo dosaženo rituximabem. Zatím došlo k recidivě jen u jednoho pacienta s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci po ukončené léčbě a u něj probíhá léčba obsahující bortezomib po schválení revizním lékařem.

## AKUTNÍ LEUKEMIE/CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

### 2885. TOWARDS ERADICATING STEM CELLS AND ACHIEVING CURE IN CML

Burchert A. (Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg - D)

Abstrakt sdělení není k dispozici.

### 2865. ALTERNATIVNÍ DÁRCI U TRANSPLANTACÍ AKUTNÍCH LEUKÉMIÍ

Jindra P. (HOO, FN, Plzeň)

U akutních leukémií (AL), především myeloidních, je alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloTKB) je stále léčbou s největším protileukemickým potenciálem, pro řadu typů pak jedinou kurativní léčbou. Na rozdíl od ostatních hematologických malignit, především lymfoidních, je konvenční léčba postavena nadále na klasických, po desetiletí známých cytostatických schématech, protože moderní cílená necytotoxická léčba (protilátky, inhibitory kináz apod. .) zatím prakticky neexistuje. Tudíž aloTKB zprostředkovaný graft-versus leukemia (GVL) efekt je stále pilířem nejen záchranné