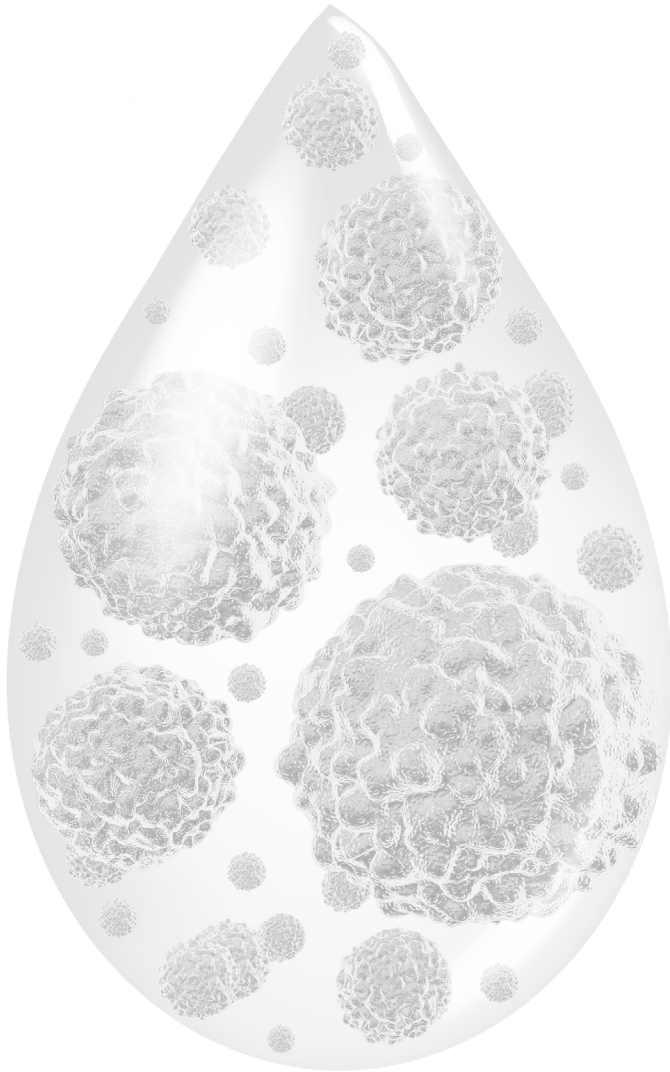


Sborník kazuistik
HEMATOONKOLOGIE
2021



OBSAH - LYMFOMY

Úvodní slovo odborného garanta – lymfomy doc. MUDr. David Belada Ph.D.	4
Riziková pacientka s relabujícím Hodgkinovým lymfomem a kompletní remisí po léčbě brentuximab vedotinem a alogenní transplantací MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.	5
Opakovaná léčba brentuximab vedotinem u nemocného s relabujícím klasickým Hodgkinovým lymfomem MUDr. Jozef Michalka	8
Přetrvávající kompletní remise Hodgkinova lymfomu po léčbě brentuximab vedotinem u pacienta s primárně refrakterním onemocněním MUDr. Jozef Michalka	12
Rychle progredující podkožní infiltrát jako první příznak ALCL u 13leté dívky MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D.	16
Časný CNS relaps u 5leté pacientky s vysoce rizikovým ALCL MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D.	20
Pacientka s Hodgkinovým lymfomem, CD30+ s podezřením na relaps, který nebyl prokázán MUDr. Jan Soukup	24
Léčba opakovaně relabujícího nemocného s CD30+ Hodgkinovým lymfomem MUDr. Jan Soukup	26
Léčba relabující nemocné s CD30+ Hodgkinovým lymfomem MUDr. Jan Soukup	29
Obtížně léčitelná nemocná s CD30+ Hodgkinovým lymfomem MUDr. Jan Soukup	32

OBSAH - MYELOMY

Úvodní slovo odborného garanta - myelomy Prof. doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.	36
Dvouletá úspěšná léčba mnohočetného myelomu režimem ixazomib, lenalidomid, dexametazon MUDr. Eva Havlová, MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.	40
Léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD MUDr. Jan Straub	42
Úspěšná léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD MUDr. Jan Straub	44
Léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD u mladší nemocné MUDr. Jan Straub	46
Úspěšná 13měsíční léčba režimem ixazomib—revlimid—dexametazon IRD u pacientky exponované revlimidu MUDr. František Sedlák	48
Úspěšná 17měsíční léčba režimem ixazomib—revlimid—dexametazon v šesté linii terapie MUDr. František Sedlák	50
Léčba pacienta s druhým relapsem MUDr. Ivanaa Boichuk	53
Smutný případ pacienta s myelomem MUDr. Ivanaa Boichuk	56
Léčba mladé pacientky s původně rezistentním onemocněním MUDr. Ivanaa Boichuk	59
Není myelom jako myelom, i když na začátku to vypadalo velice nadějně MUDr. Ivanaa Boichuk	61
Když medicína umí dělat zázraky MUDr. Ivanaa Boichuk	64

Milé čtenářky a čtenáři,

dostává se Vám do rukou sborník kazuistik, jehož společným jmenovatelem jsou příběhy nemocných s lymfomy. Přestože jsou naše každodenní praxe a volba optimální terapie pro každého nemocného ovlivněny zejména výsledky velkých randomizovaných klinických studií, není rozhodování o volbě terapie v některých případech úplně jednoduché. Důvody mohou být různorodé: hraniční věk nemocného, kdy váháme, zda ještě je, či není pro danou léčbu dostatečně fit, přítomnost dalších, komplikujících přidružených onemocnění, která nás omezují ve volbě terapie, ale v neposlední řadě i dostupnost nových, moderních léků pro léčbu daného typu lymfomu. Na tomto místě mohou být i kazuistiky a osobní zkušenost každého z nás v některých případech cenným vodítkem pro volbu optimální léčby.

Druhým společným jmenovatelem tohoto sborníku je brentuximab vedotin (BV) – lék, který máme pro léčbu nemocných s lymfomy k dispozici již několik let a jehož indikace se stále rozšiřují. Poté, co se prokázal jeho přínos u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci (ASCT) a při relapsu systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL), se jeho indikace v posledních letech dále rozšiřují.

Můžeme tak léčit i nemocné ve vysokém riziku relapsu HL konsolidační terapií po proběhlé ASCT nebo nemocné s relapsem HL v situaci, kdy ASCT nelze provést, například z důvodu věku či přidružených nemocí. Nejnověji pak od srpna 2020 můžeme podávat kombinaci BV s chemoterapií CHP v rámci léčby první linie CD30+ periferních T-lymfomů (PTCL) na základě výsledků studie ECHELON-2, která jako první randomizovaná studie prokázala benefit stran celkového přežití v první linii léčby PTCL.

Níže uvedené kazuistiky ilustrují praktická využití tohoto léku zejména u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu. Součástí sborníku jsou ale i zajímavé kazuistiky z hlediska diagnostiky a průběhu onemocnění, kdy v mnoha případech pomohlo podání BV nemocnému absolvovat transplantační léčbu, která může představovat jedinou možnost vyléčení.

Věříme, že Vám tyto příběhy pomohou v orientaci v problematice léčby lymfomů a inspirují Vás do Vaší budoucí praxe.

doc. MUDr. David Belada Ph.D.

Riziková pacientka s relabujícím Hodgkinovým lymfomem a kompletní remisí po léčbě brentuximab vedotinem a alogenní transplantací

Anamnéza a stanovení diagnózy

U ženy narozené v roce 1980 byl v lednu 2012 zjištěn Hodgkinův lymfom. Jednalo se o matku dvou dětí s negativní rodinnou anamnézou. Od roku 2002 se léčila s arteriální hypertenzí (užívala ramipril 5 mg), uváděla častější bronchitidy v minulosti a byla obézní (BMI 38,7 kg/m²). V anamnéze měla také alergii na kotrimoxazol.

V prosinci 2011 si pacientka nahmatala zvětšené uzliny a lehký otok na pravé straně krku, pro které byla opakovaně léčena antibiotiky. Teplota ani další B-symptomy nebyly přítomny. Ultrasonografie prokázala krční lymfadenopatii.

Ve vstupním krevním obraze byla zjištěna mírná leukocytóza (17,29 × 10⁹/l), C-reaktivní protein byl zvýšený (75,2 mg/l), rychlost sedimentace erytrocytů byla taktéž zvýšená (33/65 mm/hod.), albumin 42 g/l. PET/CT vyšetření provedené v únoru 2012 (obrázek 1) ukázalo postižení krčních a supraklavikulárních lymfatických uzlin, uzlin pod m. pectoralis bilaterálně, uzliny v levé axile a mediastinálních uzlin, dále podkožní infiltráty a infiltraci sternu. Histologické vyšetření kostní dřeně bylo negativní a ultrasonografie srdce ukázala normální nález. Histologické vyšetření extirpované krční lymfatické uzliny (obrázek 2) prokázalo klasický Hodgkinův lymfom (HL), blíže nezařazený. Rozsah nemoci byl stanoven jako klinické stadium IV s extranodálním postižením, IPS 2. Výkonnostní stav pacientky dle ECOG byl 1, tedy mírné omezení v běžných činnostech.

První linie léčby

V březnu 2012 byla zahájena chemoterapie režimem eskalovaným BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin hydrochlorid, cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin a prednison). Pacientka byla v předfázi léčena kortikosteroidy, k ochraně gonád byla zahájena léčba analogy gonadoliberinu. Léčba byla provázena anémií stupně 3 a bilaterální pneumonií suspektně způsobenou Pnemocystis jirovecii a dále G+ sepsí. Z důvodu intersticiálního plicního postižení, velmi suspektně po bleomycinu, byl od 3. cyklu podáván pouze BEACOPP bazální (bez bleomycinu). Po 8 cyklech chemoterapie bylo v prosinci 2012 dle PET/CT dosaženo v. s. kompletní remise (CR), přetrvával pouze

nejasný nález akumulace glukózy pretracheálně, která nicméně mohla také souviset s nedávno proběhlou respirační infekcí.

Druhá linie léčby

Již v únoru 2013 byl zjištěn první relaps onemocnění. PET/CT (obrázek 3) ukázalo postižení LU v mediastinu, v okolí pankreatu, postižení plic a mnohočetně kostí. Biopsie peripankreatické zvětšené lymfatické uzliny potvrdila klasický HL. Pacientka měla stále výkonnostní stav jen s minimálním omezením (ECOG 1). V dubnu 2013 byla zahájena 2. linie léčby dvěma cykly ESAP (etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatina).

Kontrolní PET/CT po 2 cyklech záchranné terapie prokázala progresi lymfomu s nejasným nálezem na plicích (stávající postižení bez nápadnější regrese a nově PET avidní plicní ložisko), proto byla léčba změněna na režim DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina), který byl současně režimem separačním. Následně byla provedena autologní transplantace krvetvorných buněk (SCT), kterou pacientka podstoupila v srpnu 2013. V září 2013 bylo dosaženo PET negativní remise onemocnění.

Třetí linie léčby

Druhý relaps onemocnění byl zjištěn v květnu 2015. CT ukázalo progredující lymfadenopatii, a to v oblasti mediastina pretracheálně, supraklavikulárně, v plicních hilech, pakety uzlin v retroperitoneu, zvětšenou slezinu a postižení plic. Histologické vyšetření biotického materiálu z retroperitonea a nadklíčkové uzliny potvrdilo v srpnu 2015 relaps HL.

V červnu 2015 byla podána žádost o schválení podávání brentuximab vedotinu (Adcetris). Žádost byla v srpnu 2015 zamítnuta, po odvolání byla schválena v říjnu 2015. Jako přemostovací terapie po prvním zamítnutí žádosti byl podán režim GDP (gemcitabin + dexametazon + cisplatina). Pacientka ubyla 5 kg na tělesné hmotnosti a udávala noční pocení.

Léčba brentuximab vedotinem (BV) byla zahájena v říjnu 2015. Tělesná hmotnost pacientky byla 110 kg. V plánu bylo podávání BV do dosažení CR (nejméně 8 cyklů) a následná alogenní SCT, tedy jako „bridge“ k alogenní transplantaci. Během 2. cyklu léčby BV se objevilo brnění konečků prstů stupně 1, které přetrvávalo až do ukončení terapie. Další nežádoucí reakce nebyly pozorovány a dávku nebylo nutné upravovat. Po 6 cyklech léčby BV bylo dle PET vyšetření dosaženo CR a léčba byla ukončena.

V březnu 2016 pacientka podstoupila alogenní SCT od HLA identického sourozence. Potransplantační průběh byl komplikován velmi mírnou reakcí štěpu proti hostiteli – kožní formou, která byla zvládnuta úpravou imunosupresiv a lokálně podanými kortikosteroidy.

Poslední vyšetření pacientky proběhlo 2. 12. 2020. Přetrvává CR, pacientka je subjektivně zcela bez obtíží.

Závěr

V této kazuistice je diskutována riziková pacientka s relabujícím klasickým HL. Lze spekulovat o vlivu deeskalace 1. linie léčby z důvodu toxických projevů. Po 2. relapsu onemocnění byl podán brentuximab vedotin, který vedl k dosažení CR. Pacientka podstoupila v nejlepší léčebné odpovědi alogenní SCT bez komplikací. K poslednímu vyšetření v prosinci 2020 CR přetrvává. Remise HL může být při léčbě brentuximab vedotinem dlouhodobá. V relapsu po autologní SCT brentuximab vedotin (1,8 mg/kg à 3 týdny, max. 16 cyklů) u HL navodil 75% léčebnou odpověď, CR bylo dosaženo u 32 nemocných (33 % všech nemocných). Z 34 nemocných jich 9 (9 % všech zařazených nemocných) setrvává v CR bez jakékoliv další terapie a mediánu celkového přežití nebylo u této skupiny dosaženo.

K alogenní transplantaci přistoupilo pracoviště z důvodu rizikovosti pacientky – přítomnosti extranodálního postižení před SCT, časnému relapsu po 1. linii léčby a mnohočetnému extranodálnímu postižení při následném relapsu.

Autor kazuistiky: MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.

Opakovaná léčba brentuximab vedotinem u nemocného s relabujícím klasickým Hodgkinovým lymfomem

Anamnéza a stanovení diagnózy

U 16letého chlapce, v předchorobí pouze po adenotomii v r. 2006, byl v prosinci 2012 diagnostikován klasický Hodgkinův lymfom (cHL). Stanovení diagnózy předcházelo svědění kůže po dobu asi 10 měsíců, asi 1 měsíc trvajících dráždivých kašlů a nejasné teploty více než 38 °C. Zobrazovací vyšetření (rtg. a následně CT hrudníku) ukázala tumorózní expanzi v mediastinu a patologickou lymfadenopatii v obou nadklíčcích. V krevním obraze byl počet leukocytů $7,8 \times 10^9/l$, hodnota hemoglobinu 126 g/l, počet trombocytů $293 \times 10^9/l$ a mírně zvýšený C-reaktivní protein (CRP) 28 mg/l. Exstirpace paketu lymfatických uzlin byla provedena z pravého nadklíčku a histologické vyšetření prokázalo klasický HL, podtyp nodulární skleróza. Klinické stadium bylo II B, výkonnostní stav pacienta byl ECOG 0, tedy bez omezení.

První linie léčby

První linie léčby byla zahájena v prosinci 2012, byly aplikovány 4 cykly chemoterapie ABVE-PC (doxorubicin, bleomycin, vinkristin, etoposid, prednison a cyklofosamid) a 2 cykly DECA (dexametazon, etoposid, cytarabin a cisplatina) dle pediatrického protokolu AHOD0031. Hodnocení časně léčebné odpovědi dle PET/CT po 2 měsících léčby ukázalo stabilní onemocnění (SD) a podle toho bylo původně v plánu pacienta směřovat k vysokodávkované (HD) chemoterapii. U pacienta se neobjevila klinicky relevantní toxicita a nebylo nutné redukovat léčbu oproti původnímu plánu. Po ukončení 1. linie léčby bylo dosaženo parciální remise (PR) s vitálním reziduem v mediastinu indikovanému k radioterapii 30 + 9 Gy boost, kterou pacient ukončil v červenci 2013 a dosáhl kompletní remise dle PET/CT z ledna 2014.

Druhá linie léčby

První relaps lymfomu byl zjištěn už v březnu 2014 celotělovým PET/CT vyšetřením a verifikován z exstirpace lymfatické uzliny z pravého nadklíčku. Záchraná chemoterapie byla 6 cyklů gemcitabinu s brentuximab vedotinem (dle pediatrického protokolu AHOD01221). Po dosažení PR byla následně podána HD chemoterapie BEAM (carmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) následovaná autologní transplantací hemopoetických krvetvorných buněk (ASCT) v listopadu 2014. Podle kontrolního CT

a PET z ledna 2015 byla konstatována kompletní remise (CR) lymfomu s pozánětlivými změnami na plicích.

Další linie léčby

Pro podezření na časný relaps lymfomu po ASCT byl pacient v září 2015 předán z pediatrického pracoviště na naše, specializované hematoonkologické pracoviště dospělé medicíny. Tam podstoupil několik dalších linií léčby: 2× bendamustin, 3× bazální BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosamid, vincristin, prokarbazin a prednison), 2× gemcitabin + dexametazon, 4× nivolumab a 1× MINE (ifosfamid, mitoxantron, etoposid), ovšem pokaždé jen s přechodným klinickým efektem a následnou progresí. Pouze po nivolumabu byla léčebná odpověď nejednoznačná, nebylo možné odlišit progresi od pseudoprogrese, kterou lze někdy při léčbě checkpoint inhibitory pozorovat.

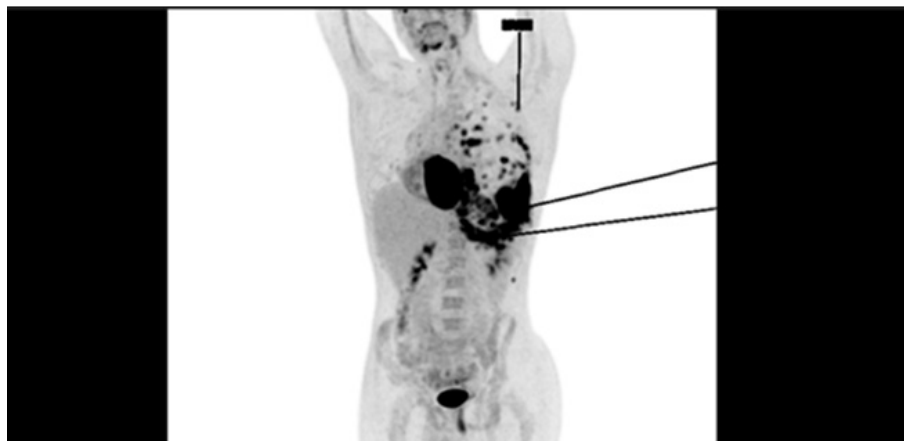
Rozhodnutí o způsobu pokračování léčby bylo mimořádně náročné. Rozhodli jsme se zopakovat léčbu brentuximab vedotinem (BV), na kterou lymfom už jednou příznivě zareagoval ve 2. linii (v kombinaci s gemcitabinem). BV retreatment pacient zahájil v září 2016 (obrázek 1, 2 – PET/CT vyšetření před podáním BV). Po 4 cyklech bylo dosaženo velmi dobré parciální remise (PR) a pacient byl směřován na alogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk (alo-SCT). Do té doby jsme podali ještě další 3 cykly BV ve smyslu tzv. „bridging“ terapie (celkem 7× retreatment BV), bylo dosaženo kompletní remise lymfomu (obr. 3) a v únoru 2017 pacient podstoupil alo-SCT po přípravě FLAMSA/RIC TBI (fludarabin, cytarabin, amsacrin + celotělová radioterapie). Potransplantační průběh byl komplikován EBV asociovanou lymfoproliferativní nemocí, jež zregredovala po 2 dávkách rituximabu. Přes celkově jednoduchý průběh léčby cHL pacient v současné době žije (celkové přežití je 8 let od stanovení dg.), je v dobrém klinickém stavu, pracuje a oženil se s dlouholetou partnerkou, která mu byla během celé doby léčby oporou.

Závěr

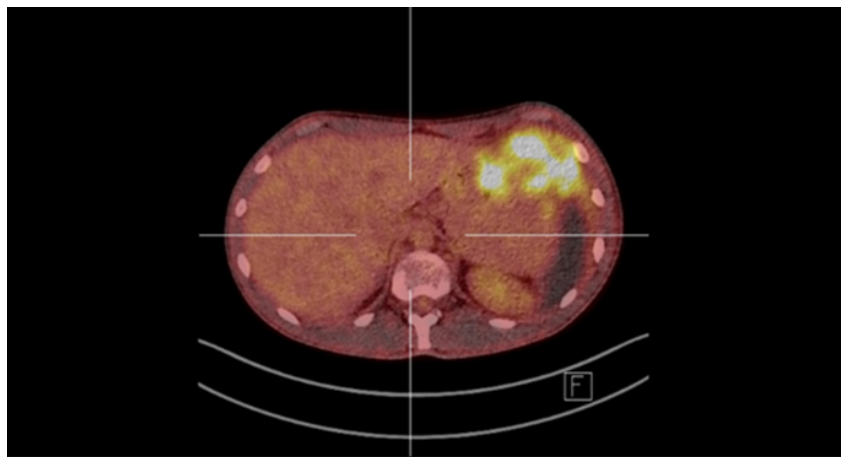
Tato kazuistika ukazuje, že při dosažení léčebné odpovědi cHL na brentuximab vedotin lze v případě opakovaného relapsu uvažovat o jeho opětovném nasazení. V tomto případě BV posloužil jako efektivní „bridging“ terapie před alo-SCT, ale tento postup může být účinný i před provedením alogenní transplantace nebo po ní. Limitací je vyšší riziko rozvoje polyneuropatie při jeho opakovaném podávání.

Autor kazuistiky: MUDr. Jozef Michalka

Obrázek 1: PET/CT vyšetření před retreatmentem brentuximab vedotinem – celek



Obrázek 2: PET/CT CT vyšetření před retreatmentem brentuximab vedotinem – detail



Obrázek. 3: PET/CT sken po 7 cyklech brentuximab vedotinu, resp. před alogenní transplantací, CR



Přetrvávající kompletní remise Hodgkinova lymfomu po léčbě brentuximab vedotinem u pacienta s primárně refrakterním onemocněním

Anamnéza a stanovení diagnózy

U 40letého muže byl v březnu 2014 zjištěn klasický Hodgkinův lymfom. V anamnéze měl pacient pouze alopecii, byl bez trvalé medikace. Uváděl sporadické kouření a příležitostnou konzumaci alkoholu. Jeho otec zemřel v 60 letech na infarkt myokardu. Má dva zdravé sourozence a jedno zdravé dítě.

K vyšetření přivedl pacienta váhový úbytek 6 kg v průběhu 2 měsíců, noční pocení a zvětšení lymfatických uzlin vlevo na krku. V krevním obraze byla lehká leukocytóza ($15,3 \times 10^9/l$), hodnota hemoglobinu 140 g/l, trombocyty $291 \times 10^9/l$, v biochemickém vyšetření zachyceno mírné zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP) na 34 mg/l. Histopatologické vyšetření extirpované lymfatické uzliny z levého nadklíčku v únoru 2014 prokázalo klasický Hodgkinův lymfom, podtyp nodulární skleróza. CT vyšetření proběhlo v dubnu 2014 s nálezem patologické lymfadenopatie krku, nadklíčku vlevo, levé axily a horního mediastina (obrázek 1). Klinické stadium IIB dle Ann Arbor, dle GHSG intermediární stadium s postižením 3 uzlinových regionů. Výkonnost pacienta byla bez omezení (ECOG 0).

První linie léčby

V dubnu 2014 byla na spádovém onkologickém oddělení zahájena 1. linie léčby. Pacient dostal 4 cykly režimu ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), léčba probíhala bez klinicky relevantní toxicity a nebylo nutné ji redukovat. Kontrolní PET/CT vyšetření ze srpna 2018, před plánovanou radioterapií, ovšem zobrazilo progresi lymfomu s perzistující patologickou lymfadenopatií levé axily a nově postižením v pravém nadklíčku (obrázek 2).

Druhá linie léčby

V září 2014 byl pacient referován k nám, na vyšší pracoviště, a zahájil záchrannou chemoterapii režimem DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatin), která však měla nepřiměřeně vysokou hematologickou toxicitu a signifikantní ototoxicitu. Proto další 2 cykly změněny na režim VIM (etoposid, ifosfamid, methotrexát) a bylo dosaženo

parciální remise (PR) lymfomu. Léčba dál pokračovala podle plánu podáním vysokodávkované (HD) chemoterapie režimem BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) a autologní transplantací krvetvorných buněk (ASCT) v prosinci 2014 s následnou radioterapií 30 Gy na PET pozitivní rezidua lymfomu před transplantací, tj. na oblast obou nadklíčků a levé axily, kterou pacient ukončil v únoru 2015. První kontrolní PET/CT po transplantaci z června 2015 však proběhlo s nálezem progresu (PD) lymfadenopatie, dominantně v levé axile, ale i levém podklíčku a vlevo submandibulárně.

Další linie léčby

Progrese lymfomu po ASCT byla verifikována histologicky z exstirpované uzliny z levé axily v červnu 2015. Žádost o schválení úhrady brentuximab vedotinu (BV) byla tehdy pojišťovnou zamítnuta. V další linii léčby byly podány 4 cykly chemoterapie IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison) s efektem na pomezí slabé PR a stabilní choroby (SD) dle PET/CT z prosince 2015. Histologická verifikace z excize paketu uzlin v levé axile potvrdila perzistující vitální lymfom. V lednu 2016 byla druhá žádost o schválení úhrady BV pojišťovnou akceptována a pacient zahájil léčbu BV ve standardním dávkování 1,8 mg/kg à 3 týdny.

Po 3. cyklu se objevily akrální parestezie na horních končetinách a dávka byla od 4. cyklu snížena na 1,2 mg/kg. Reakce na podání infuze ani jiné nežádoucí příhody se nevyskytly. Již po 4 cyklech léčby BV bylo vůbec poprvé dosaženo kompletní remise (CR) lymfomu s jizevnatými změnami po původním postižení dle PET/CT z dubna 2016 (obr. 3 a 4). Celkem pacient absolvoval 13 cyklů léčby, která byla z důvodu progredujících projevů polyneuropatie ukončena předčasně v prosinci 2016. CR byla opakovaně potvrzena na PET/CT, na kterých byl pacient i nadále bez patologického nálezu suspektního z perzistujícího viabilního lymfomu. Poslední PET/CT vyšetření proběhlo v lednu 2017, klinická kontrola na ambulanci v září 2020, nadále po více než 6 letech od stanovení diagnózy a téměř 4 roky od ukončení léčby BV bez známek relapsu.

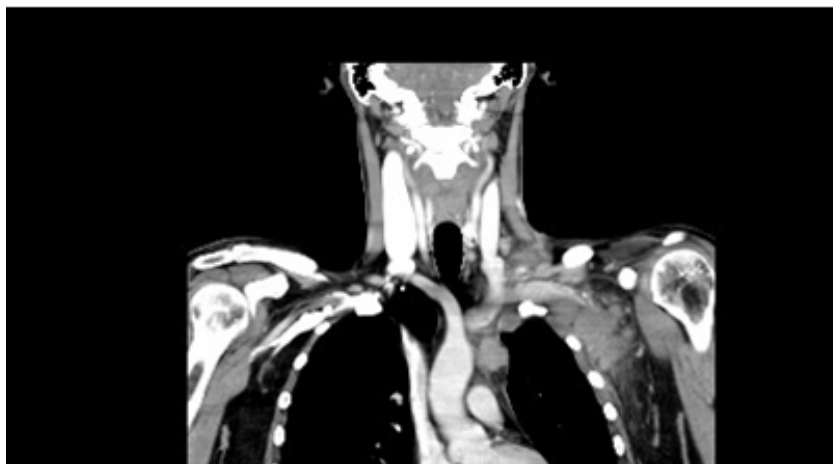
Závěr

Tato kazuistika popisuje pacienta s primárně refrakterním klasickým HL, u kterého nebylo konvenční léčbou na bázi chemoterapie a radioterapie, včetně ASCT, nikdy dosaženo kompletní remise lymfomu. Primárně refrakterní lymfom byl opakovaně verifikován histologicky. Jeho vůbec první kompletní remise bylo dosaženo už po

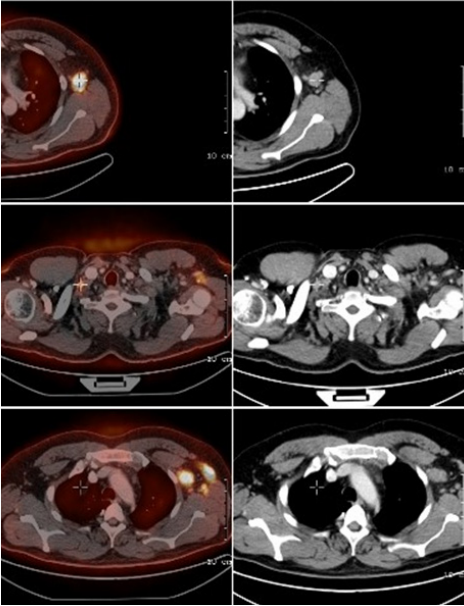
4 cyklech léčby brentuximab vedotinem. Léčba musela být po 13. cyklu ukončena z důvodu signifikantního zhoršení projevů polyneuropatie. Pacient je v současnosti 4. rokem po skončení léčby BV bez známek relapsu lymfomu. Projevy polyneuropatie jsou dlouhodobě mírné, bez zhoršení a pacienta v běžném životě zásadně neomezují.

Autor kazuistiky: MUDr. Jozef Michalka

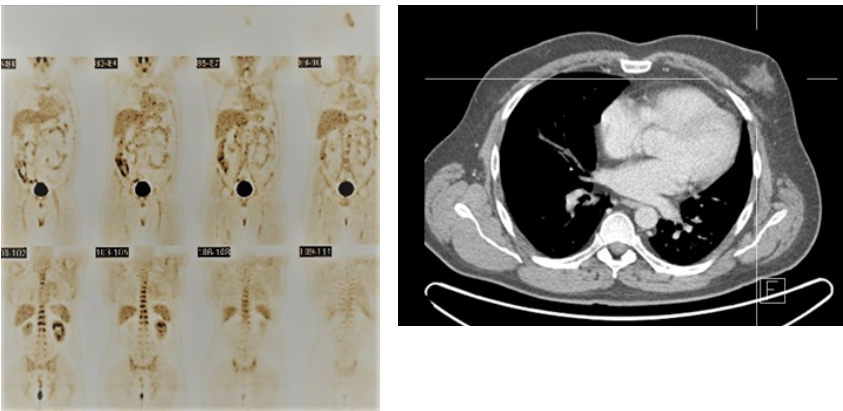
Obrázek 1: vstupní CT, prokazující lymfadenopatii báze krku / nadklíčku vlevo, mediastina a levé axily



Obrázek 2: PET/CT po skončení ABVD, před plánovanou radioterapií, progresse nálezu



Obrázek 3 a 4: PET/CT po 4 cyklech brentuximab vedotinu – kompletní remise lymfomu



Rychle progredující podkožní infiltrát jako první příznak ALCL u 13leté dívky

Následující kazuistika popisuje opakovaně relabující anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL, anaplastic large cell lymphoma) u dospívající pacientky. Lymfom vždy infiltroval pouze podkoží. Onemocnění se objevovalo náhle a v různých lokalizacích a neprovázely je celkové příznaky. Pacientka nikdy neměla kožní nebo uzlinové postižení. Léčila se dvěma různými chemoterapeutickými režimy, které provázely klinicky významné dřeňové útlumy a závažné infekční komplikace. Radioterapie nebyla prováděna. Při druhém relapsu byla indikovaná ke konsolidační alogenní transplantaci kostní dřeně, a to po předchozí adjuvantní léčbě brentuximab vedotinem.

Anamnéza a stanovení diagnózy

Rodinná anamnéza 13leté pacientky je nevýznamná, pouze otec matky pacientky byl v 60 letech operován pro karcinom střeva. Jiná závažná onemocnění se v širší rodině nevyskytla. Pacientka nikdy vážněji nestonala.

V květnu 2014 si dívka všimla nebolestivé rezistence v měkkých tkáních zad vlevo. V podkoží zad (vlevo paravertebrálně) byl viditelný tuhý útvar o velikosti cca 10 × 4 cm, nepohyblivý vůči spodině. Kůže nad ním byla lehce zarudlá, ale kožní kryt poškozen nebyl. Pacientka byla afebrilní, B-symptomy neměla, kůže na zbytku těla byla čistá, bez exantému, periferní lymfatické uzliny nebyly zvětšené. Při vyšetření na spádové chirurgické ambulanci doplnili sonografické vyšetření a nález uzavřeli jako zánětlivou afekci. Po 2 týdnech podávání perorálních antibiotik v kombinaci s lokální aplikací Višněvského balzámu se nález nezměnil, a proto byla doporučena exstirpace útvaru.

V červnu 2014 byl v celkové anestezii částečně odstraněn nádor uložený podkožně a subfasciálně paravertebrálně vlevo v oblasti Th–L přechodu. Histologické vyšetření potvrdilo klasickou variantu anaplastického velkobuněčného lymfomu s jadernou i cytoplazmatickou ALK pozitivitou (sALCL ALK+).

Po přijetí na naše pracoviště pacientka absolvovala stagingová vyšetření. Celotělové FDG-PET/CT i sonografické vyšetření zobrazilo reziduum nádoru v podkoží zad vlevo. Cytologické vyšetření kostní dřeně i mozkomíšního moku vyloučilo diseminaci lymfomu. Rozsah onemocnění podle Annarbořské klasifikace odpovídal stadiu IE. Základní laboratorní vyšetření byla bez významné patologie.

První linie léčby

Pacientka se léčila kombinovanou chemoterapií podle německého BFM protokolu pro ALCL. Od července do prosince 2014 absolvovala celkem 6 sérií intenzivní chemoterapie. Sonografické vyšetření po 2. sérii chemoterapie potvrdilo kompletní remisi onemocnění.

V srpnu 2014 jsme museli intenzivní chemoterapii na 2 měsíce přerušit pro rozsáhlou pravostrannou bronchopneumonii vyvolanou kmenem *Staphylococcus aureus*, navíc komplikovanou plicní embolií. K udržení remise pacientka v tomto období pokračovala monoterapií cytostatikem vinblastinem (VBL). Po zvládnutí rozsáhlé infekce jsme mohli pokračovat v intenzivní chemoterapii, kterou pacientka dokončila bez závažnějších komplikací počátkem prosince 2014. Ozařovaná nebyla. Kompletní remise ALCL trvala 2 roky, v tomto období pacientka pravidelně docházela na dispenzární kontroly na naši ambulanci, byla bez obtíží.

V lednu 2016 přišla na mimořádnou kontrolu pro 2 dny trvající rezistenci vlevo submandibulárně. V podkoží byl hmatný tuhý nebolestivý infiltrát velikosti 2 × 1 cm. Sonograficky útvar odpovídal infiltraci při ALCL. Jiné obtíže neměla, byla afebrilní. Útvar byl v celkové anestezii kompletně odstraněn a histologické vyšetření potvrdilo relaps ALCL ALK+.

Krevní obraz i biochemické vyšetření séra byly bez pozoruhodností. Po odstranění podkožního infiltrátu vlevo na krku jsme v únoru 2016 doplnili FDG-PET/CT vyšetření, které bylo bez patologie. Cytologické vyšetření kostní dřeně i likvoru vyloučilo nádorovou infiltraci při relapsu ALCL.

Druhá linie léčby

Podle doporučení Evropské pracovní skupiny pro léčbu relabujícího ALCL u dětí a dospívajících pacientka zahájila adjuvantní léčbu vinblastinem, která trvala celkem 2 roky. Původně plánovanou dávku vinblastinu 6 mg/m² 1× týdně jsme po prvním měsíci léčby museli redukovat na 50 % dávky. Důvodem byla významná granulocytopenie. Druhá kompletní remise trvala od exstirpace podkožní recidivy vlevo na krku po celou dobu léčby VBL (2/2016–2/2018).

V srpnu 2018 (6 měsíců od ukončení chemoterapie 2. linie) přichází pacientka do naší ambulance pro náhle vzniklou rezistenci v podkoží na pravém rameni (lehce promodrávající nebolestivý infiltrát o průměru do 1 cm). Podkožní infiltrát byl

kompletně odstraněn, histologické vyšetření opět potvrdilo 2. relaps anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALK atypické buňky, jaderně 3+, cytoplazmaticky 2+; CD30 membránová 3+, místy bodově cytoplazmatická v nádorové populaci). FDG-PET/CT onemocnění, aspirace kostní dřeně a vyšetření likvoru vyloučily diseminaci lymfomu.

Léčba brentuximab vedotinem jako přemostění k autologní transplantaci kostní dřeně

V říjnu 2018 pacientka zahájila adjuvantní léčbu brentuximab vedotinem, kterou zvládla bez komplikací. Podali jsme celkem 4 cykly cílené léčby, byla dokumentována trvalá remise základního onemocnění. V lednu 2019 jsme léčbu po přípravě režimem BuFluThio ukončili konsolidační alogenní transplantací kostní dřeně (TKD) od HLA identického nepříbuzného dárce.

Při poslední kontrole v říjnu 2020 je pacientka 1 rok a 10 měsíců po ukončené léčbě, trvá 3. kompletní remise onemocnění. Pacientka je bez známek pozdní toxicity chemoterapie.

Závěr

ALCL představuje pouze 10–15 % NHL dětí a dospívajících. Často se projevuje B-symptomy a extranodálním postižením (zejména kůže, plic, kostí a měkkých tkání). Stejně jako jiné dětské lymfomy je ALCL vysoce chemosenzitivní. Většina evropských skupin používá v první linii léčby intenzivní chemoterapii, chemoterapeutické bloky jsou podobné blokům používaným pro léčbu zralých B-NHL. Radioterapie není součástí léčby s ALCL. I přes rychlou odpověď na úvodní chemoterapii onemocnění u 25–40 % pacientů relabuje, obvykle během prvního roku od stanovení diagnózy. Velmi nepříznivou prognózu mají především nemocní s iniciálně refrakterním nebo s opakovaně relabujícím ALCL. Pokud je u těchto pacientů záchranná chemoterapie účinná, jsou indikováni k alogenní transplantaci kostní dřeně.

Cílená léčba monoklonálními protilátkami nebo inhibitory receptorové tyrosinkinázy ALK je u dětí a dospívajících se systémovým ALCL zatím ve fázi klinického zkoušení. Zařazuje se stále častěji do léčebných režimů u chemorefrakterních relapsů.

Naše pacientka byla v době 2. relapsu onemocnění již téměř plnoletá. Předchozí intenzivní chemoterapii provázely závažné infekční komplikace. Druhý relaps se objevil

časně po ukončení 2. linie léčby ALCL, onemocnění již bylo chemorefrakterní. Proto jsme se rozhodli pro záchrannou léčbu využít podání monoklonální protilátky, která je méně toxická a dovedla pacientku v dobrém stavu k alogenní TKD.

Autor: MUDr. Edita Kabičková, Ph.D.

Časný CNS relaps u 5leté pacientky s vysoce rizikovým ALCL

Následující kazuistika popisuje velmi komplikovanou léčbu anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL, anaplastic large cell lymphoma) u 5leté dívky. Intenzivní chemoterapii provázely život ohrožující infekční komplikace. I přes intenzivní léčbu onemocnění 5 měsíců od stanovení diagnózy recidivovalo, kromě původně postižených uzlin jsme onemocnění prokázali i v CNS.

Anamnéza a stanovení diagnózy

Rodinná anamnéza pacientky je nevýznamná, pacientka nikdy vážněji nestonala.

Dva týdny před přijetím na naše pracoviště byla dívka vyšetřena na LSPP pro otok levé poloviny hrudníku a axily, horečky až 39 st. C a sytě červený („malinový“) jazyk. Rodiče udávají i svědění kůže a noční poty. Rtg. vyšetření hrudníku a levé klíční kosti bylo bez patologie, pomýšleno bylo na spálu a pacientka zahájila léčbu penicilinovým antibiotikem.

Pro přetrvávání obtíží byla po týdnu antibiotické léčby odeslána PDDL k přijetí na dětské oddělení v místě bydliště. Při přijetí měla vysoké zánětlivé parametry (FW 130/150, CRP 259 mg/l). V krevním obraze byla leukocytóza $14,2 \times 10^9/l$ s převahou neutrofilů (85 %) a mikrocytární anémie (Hb 83 g/l). CT vyšetření hrudníku zobrazilo objemnou lymfadenopatii v levé axile (vel. $5 \times 2 \times 4$ cm). Infiltrované lymfatické uzliny se šířily z axily na přední hrudní stěnu a dosahovaly až nad levý klíček. Infiltrované byly i uzliny v předním mediastinu, vlevo byl popsán pleurální výpotek do 15 mm. S podezřením na lymfom byla dívka 1. 4. 2014 odeslána na naši kliniku.

Při přijetí byla dívka výrazně unavená, bledá, měla horečku 39,6 st. C. Podkoží levé horní části hrudníku a ramene bylo prosáklé, zarudlé, s výraznou žilní kresbou. Otok měkkých tkání se šířil až na krk. Kůže byla čistá, bez patologických eflorescencí. V levé axile byly hmatné zvětšené, tuhé a nepohyblivé lymfatické uzliny, které se šířily do levého nadklíčku a na levou stranu krku. V laboratorních nálezech byla leukocytóza $19,0 \times 10^9/l$ (s převahou granulocytů a monocytů), anémie 78 g/l a vysoké CRP 307,8 mg/l.

Po extirpaci paketu uzlin v levé axile (7. 4.) patolog potvrdil anaplastický velkobuněčný lymfom, CD30+/ALK+. Stagingová vyšetření vyloučila lymfomové postižení pod bránicí, cytologické vyšetření kostní dřeně i mozkomíšního moku vyloučilo diseminaci

lymfomu. Rozsah onemocnění podle Santjudské klasifikace odpovídal stadiu III.

Během 1. týdne hospitalizace na našem pracovišti se stav pacientky zkomplikoval výsevem varicely v kombinaci s rychle progredujícím maligním fluidotoraxem vlevo, který vyžadoval týdenní hrudní drenáž.

První linie léčby

Chemoterapii jsme zahájili až po dvou dnech léčby acyklovirem. Pacientka dostávala kombinovanou chemoterapii podle německého BFM protokolu pro ALCL, absolvovala celkem 5 sérií intenzivní chemoterapie. PET/CT vyšetření po 2. bloku chemoterapie potvrdilo kompletní remisi. Po každém bloku chemoterapie vždy následoval výrazný útlum kostní dřeně. Pro neutropenickou enterokolitidu a výsev herpes zoster po 3. bloku chemoterapie jsme léčbu na jeden měsíc přerušili. Po 5. bloku chemoterapie jsme pacientku hospitalizovali s febrilní neutropenií, i přes intenzivní antibiotickou léčbu horečky přetrvávaly.

Po regeneraci krvetvorby jsme na CT hrudníku potvrdili relaps ALCL v mediastinálních a hilových lymfatických uzlinách (5 měsíců od stanovení diagnózy). Průtoková cytometrie v periferní krvi prokázala 15 % atypických buněk charakteru ALCL, v kostní dřeni zastoupení 4 % atypických buněk. Progresi ALCL potvrdilo i vyšetření minimální zbytkové nemoci (MRN) pomocí RT-PCR (průkazem fúzního genu ALK/NPM) v periferní krvi a kostní dřeni.

Terapie druhé linie

Zahájili jsme chemoterapii 2. volby – podávání monoterapie vinblastinem (VBL) v dávce 6 mg/m² v týdenních intervalech. Po 3. dávce VBL febrilie ustoupily, z původních 312 na 236 mg/l pomalu klesalo i CRP. Po 3 týdnech záchranné léčby se objevila cefalea s rozvojem somnolence. Zároveň se reaktivoval herpes zoster v dermatomu S1 na PDK, a to i přes profylaxi acyklovirem, který byl dále navýšen na terapeutické dávky. Doplnili jsme MRI zobrazení mozku, kde se zobrazila 2 drobná expanzivní ložiska v mozečku (vel. 10 mm). Následné cytologické i molekulárněgenetické vyšetření likvoru potvrdilo CNS relaps ALCL.

Další linie léčby

Následovala jedna série submyeloablativní chemoterapie s vysokodávkovaným cytarabinem (CC blok), včetně intratekální aplikace tripletu (MTX, cytarabin,

hydrokortizon). Po CC bloku pacientka rozvinula tři týdny trvajících febrilní neutropenii s těžkou neutropenickou enterokolitidou provázenou subileózním stavem. Léčena byla kombinací antibiotik včetně metronidazolu i antimykotiky. Po obnově krvetvorby byla potvrzena hepatolienální kandidóza s ložisky v játrech a slezině, léčená byla úspěšně mikafunginem.

V říjnu 2014 jsme celkovým přešetřením po CC bloku dokumentovali kompletní remisi onemocnění (zcela vymizela obě intrakraniální ložiska, ustoupila pleiocytóza v likvoru, vymizely uzliny v mediastinu). V periferní krvi poklesly atypické buňky pod 1 %.

Po život ohrožující infekční komplikace jsme museli intenzivní chemoterapii ukončit. Dále jsme pokračovali v intratekální aplikaci cytostatik 2x týdně (metotrexát, cytarabin, hydrokortizon – po dobu 2 týdnů); současně jsme intravenózně podávali VBL v redukováné dávce 3 mg/ m² (1x týdně) s následným dovedením pacientky k alogenní transplantaci kostní dřeně. V listopadu 2014 (7 měsíců od stanovení diagnózy) jsme léčbu ukončili konsolidační alogenní transplantací kostní dřeně od HLA identického nepříbuzného dárce, a to po přípravě režimem TBI + TT + VP-16 s boostem radioterapie na oblast neurokrania.

Dnes je pacientka 5 let po ukončené léčbě, trvá kompletní remise onemocnění. Dva roky po ukončení léčby zahájila kvůli deficitu růstového hormonu léčbu růstovým hormonem.

Závěr

Postižení CNS při iniciační diagnóze má přibližně 6 % dětí s pokročilým ne Hodgkinovým lymfomem. Nejčastěji ho vidíme u Burkittova lymfomu / B-ALL (9 %) a u lymfoblastických lymfomů (8 %). Pacienti s ALCL mívají iniciační CNS postižení velmi vzácně, pouze ve 3 % případů. Intratekální aplikace cytostatik není proto u CNS negativních pacientů s ALCL doporučena. U všech nemocných s ALCL je v jednotlivých blocích chemoterapie podáván intravenózně vysokodávkovaný metotrexát v dávce 3 g/m², který proniká do CNS. U relabujících pacientů s ALCL není CNS profylaxe prováděna.

Léčbu naší pacientky provázely závažné infekční komplikace, chemoterapii jsme museli opakovaně přerušovat a onemocnění na primární léčbě rychle relabovalo. Na monoterapii vinblastinem, bez CNS profylaxe, onemocnění progredovalo do CNS. Následná opakovaná intratekální aplikace tripletu byla účinná, pacientka dosáhla 3., kompletní remise a podstoupila úspěšnou alogenní transplantaci kostní dřeně.

V současné době je CNS profylaxe doporučena u vysoce rizikových pacientů s relapsem ALCL (tj. s progresí během počáteční terapie nebo s velmi časným relapsem léčeným vinblastinem, inhibitory receptorové tyrosinkinázy ALK nebo brentuximab vedotinem) během přemostění k plánované alogenní transplantaci kostní dřeně.

Autor: MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D.

Pacientka s Hodgkinovým lymfomem, CD30+ s podezřením na relaps, který nebyl prokázán

Anamnéza a stanovení diagnózy

První kontakt pacientky s Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady se odehrává v srpnu roku 2016, kdy pacientka přichází do ambulance Interní hematologické kliniky pro nově zjištěný tumor mediastina a počínající syndrom horní duté žíly. Pacientka je obratem odeslána na III. chirurgickou kliniku FN v Motole k provedení diagnostické extirpace uzliny. Před samotným výkonem jsou provedena doplňující vyšetření, mimo jiné PET/CT, kde se zobrazuje rozsáhlá hypermetabolická masa mediastina v rozsahu cca 13 × 11 × 15 cm. Diagnostická extirpace uzliny následně probíhá bez výrazných komplikací, nález je uzavřen jako Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza, CD30+, KS IIB, IPS 0.

Léčba

Po uzavření diagnózy je u pacientky zahájena prefáze kortikoidy, která pacientce přináší pocit významné úlevy. Dále je u ženy zahájena farmakologická ochrana gonád následovaná podáním 1. cyklu chemoterapie BEACOPP (cyklofosamid 1 250 mg/m² D1, adriamycin 35 mg/m² D1, etoposid 200 mg/m² D1–D3, prokarbazin 100 mg/m² D1–D7, prednison 40 mg/m² D1–D14, vinkristin 1,4 mg/m² D8, bleomycin 10 mg/m² D8). Pacientka podání chemoterapie poměrně dobře snáší, laboratorně je pozorována neutropenie gr. IV, která vede ke snížení intenzity 2. cyklu BEACOPP. Po dvou chemoterapeutických cyklech je provedeno kontrolní PET/CT vyšetření s nálezem úplné metabolické a parciální morfologické regrese iniciálního lymfomového postižení. Podání dalších chemoterapeutických cyklů je doprovázeno vznikem periferní neuropatie horních končetin (nejspíše po aplikaci vinkristinu v rámci cyklu BEACOPP, tato složka léčby není v pozdějších chemoterapeutických cyklech podávána). Po aplikaci celkem 6 cyklů BEACOPP je v únoru 2017 provedeno restagingové PET/CT s nálezem trvajícím kompletní metabolické a parciální morfologické regrese lymfomového postižení. Vzhledem k dosažení pouze parciální morfologické remise je pacientka indikována k provedení radioterapie protonovým svazkem, kterou absolvovala v březnu 2017. Po radioterapii je další PET/CT s odstupem provedeno v červnu 2017, opět s nálezem kompletní metabolické a parciální morfologické regrese.

Pacientka je nadále dispenzarizována v ambulanci Interní hematologické kliniky,

v průběhu dispenzarizace přetrvává neuropatie horních končetin, mírný únavový syndrom, nově je diagnostikována hypothyreóza s nutností nasazení substituční terapie, pro předčasné ovariální selhání a chybějící menzes pacientka podstupuje hormonální terapii. Laboratorně je u pacientky pozorována intermitentní neutropenie v rámci postchemoterapeutického útlumu.

Vyšetření pro suspektní relaps Hodgkinova lymfomu

V květnu 2019 se stav pacientky výrazně horší, dochází k progresi únavového syndromu a námahové dušnosti. Pro suspektní relaps základní hematologické choroby je na červenec 2019 objednáno PET/CT, pacientka vyšetření absoluuje s nálezem hyperakumulace v krčních uzlinách a nezvětšené slezině, dle popisu snímků se skutečně jedná o suspektní relaps lymfoproliferativního onemocnění. Interpretaci vyšetření ovšem komplikuje anamnestický fakt udávaný pacientkou o příznacích infekce v ORL oblasti v době provedení PET/CT. Pacientka je po kontrole v hematologické ambulanci odeslána na ORL vyšetření, které potvrzuje probíhající infekci horních cest dýchacích, na místě je provedena biopsie z kořene jazyka, odebraný materiál je ale diagnosticky nevytěžný (pro omezenou reprezentativnost není potvrzen relaps Hodgkinova lymfomu).

U pacientky je naplánováno kontrolní PET/CT vyšetření po odeznění ORL infekce, které by mělo přinést jasnější informace o jejím stavu. V mezičase, v rámci kontroly suspektně postižené sleziny, je provedena sonografie břicha, která přináší zcela nečekaný nález gravidity odpovídající 7. týdnu těhotenství. Těhotenství pacientky bohužel dále neprobíhá fyziologicky, pro anencefalii plodu musí být předčasně ukončeno.

Závěr

S odstupem od ukončení těhotenství je v lednu 2020 provedeno PET/CT s nálezem přetrvávající kompletní remise a bez nálezu FDG akumulující tkáň. Pacientka je od té doby dále sledována v ambulanci Interní hematologické kliniky, toho času bez známek relapsu Hodgkinova lymfomu.

Autor: MUDr. Jan Soukup

Léčba opakovaně relabujícího nemocného s CD30+ Hodgkinovým lymfomem

Anamnéza a stanovení diagnózy

První kontakt pacientky s Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady se odehrává v březnu 2017 (toho času je pacientce 24 let), kdy přichází na centrální příjem interních klinik pro pocit bolestivé rezistence vlevo na krku, dále udává poslední dny pocit bolestí v krku a subfebrilie. Pacientka je odeslána zpět do péče praktického lékaře s nutností doplnění USG vyšetření výše zmíněné rezistence.

Do ambulance hematologické kliniky se pacientka následně dostává v květnu 2017, v mezichase ambulantně absolvovala antibiotickou léčbu, po které ustaly subfebrilie, nově se ovšem pacientka v noci silně potí. Bylo provedeno USG břicha a HRCT plic s nálezem supraklavikulární a mediastinální lymfadenopatie (v rozsahu až 47 × 27 × 48 mm). Pacientka je s tímto nálezem odeslána na PET/CT vyšetření, jež ukázalo nadbrániční i podbrániční FDG avidní lymfadenopatii, uzavřeno jako suspektní lymfoproliferativní onemocnění. V červnu 2017 je následně provedena exstirpace z krční uzliny s nálezem Hodgkinova lymfomu, nodulární skleróza, CD30+, klinické stadium uzavřeno jako IIIB.

První linie léčby

U pacientky je následně zahájeno podávání triptorelinu v rámci farmakologické ochrany gonád a prefáze dexametazonem před podáním vlastní chemoterapeutické léčby. Po absolvování echokardiografického a spirometrického vyšetření je v červenci 2017 zahájen 1. cyklus chemoterapie – eskalovaný BEACOPP se standardní primární profylaxí G-CSF (cyklofosfamid 1250 mg/m² D1, adriamycin 35 mg/m² D1, etoposid 200 mg/m² D1–D3, prokarbazin 100 mg/m² D1–D7, prednison 40 mg/m² D1–D14, vinkristin 1,4 mg/m² D8, bleomycin 10 mg/m² D8). Pacientka snáší podání prvních dvou cyklů chemoterapie bez výraznějších obtíží, laboratorně je pozorována hepatopatie 1. stupně. Po dvou cyklech BEACOPP bylo pacientce provedeno PET/CT s nálezem výrazné morfologické regrese a metabolické parciální remise (PET pozitivní PR dle Chesonových kritérií). Pacientka dále pokračuje dle plánu v dalších cyklech BEACOPP, dávky cytostatik ve 3.–6. chemoterapeutickém cyklu postupně redukovány pro opakované trombocytopenie a neutropenie 4. stupně. V prosinci 2017 je pacientka odeslána na restagingové PET/CT vyšetření s nálezem pokračující výrazné morfologické a téměř úplné metabolické regrese maligní lymfadenopatie nad- i podbráničních

prostorů, Deauvillské skóre 2. Nález je v celkovém kontextu výsledků a stavu pacientky uzavřen jako kompletní remise.

Pacientka je od prosince 2017 dispenzarizována, klinický stav je velmi dobrý, pacientka řeší pouze obtíže s amenoreou, pro niž je zahájena hormonální substituce. V srpnu 2018 je pacientka neplánovaně vyšetřována pro pocit rezistence v oblasti žeber, relaps základního hematologického onemocnění ale není prokázán.

V dubnu 2019, tedy 17 měsíců po ukončení chemoterapeutické léčby, je během plánované dispenzární kontroly na sonografii břicha zjištěna podbrániční lymfadenopatie a vícečetná ložiska ve slezině. Pacientka je opět odeslána na PET/CT vyšetření s nálezem vysoce FDG avidní nadbrániční i podbrániční lymfadenopatie s infiltrací sleziny a několika fokusy ve skeletu, což odpovídá relapsu lymfoproliferativního onemocnění. U pacientky je znovu provedena exstirpace cervikální uzliny, dle histologického vyšetření se potvrzuje relaps Hodgkinova lymfomu, CD30+.

Druhá linie léčby

Pacientce je v květnu 2019 podán 1. cyklus DHAP (cisplatina 100 mg/m² D1, ARA-C 2000 mg/m² D2, dexametazon 40 mg/den D1–D4), pacientka i tuto chemoterapeutickou léčbu poměrně dobře snáší, během podání 2. cyklu DHAP je pomocí růstových faktorů (G-CSF) provedena stimulace a následně i úspěšná separace periferních krvetvorných buněk, v červenci 2019 je provedeno kontrolní PET/CT s nálezem regrese lymfadenopatie, Deauvillské skóre 3, nález lze tedy uzavřít jako kompletní remisi.

U pacientky je v srpnu 2019 dle plánu provedena autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT), proces je komplikován infekcí nejasného origa, toxoalergickým exantémem a mukosítidou dolního GIT.

Pacientka je dále dispenzarizována, ale již v listopadu 2019, pouhé 4 měsíce po provedení ASCT, se pacientce vrací B-symptomy (noční poty), na kontrolním PET/CT je nalezena opět progresivní lymfadenopatie nad- i podbráničně (v levém nadklíčku, v mediastinu, na mesenteriu: DS4, v retroperitoneu: DS5), opět je provedena exstirpace krční uzliny s opětovným potvrzením už 2. relapsu Hodgkinova lymfomu, CD30+.

Další linie léčby

U pacientky je v listopadu 2019 zahájeno podávání brentuximab vedotinu, léčba je výborně snášena, dle plánu je v únoru 2020, po podání 4 cyklů, provedeno

kontrolní PET/CT s nálezem úplné metabolické a téměř úplné morfologické regrese lymfadenopatie, Deauvillské skóre 2. Následně je pokračováno v aplikaci brentuximab vedotinu do celkového počtu 8 cyklů.

Pacientka je i nadále ve velmi dobrém klinickém stavu, dochází k částečnému ústupu B-symptomů, přesto je na dalším PET/CT, provedeném v květnu 2020 (18 dní po poslední aplikaci brentuximab vedotinu), patrná progresie nadbrániční lymfadenopatie, Deauvillské skóre 5, uzavřeno jako 3. relaps Hodgkinova lymfomu.

V květnu 2020 je ihned zahájena aplikace nivolumabu, pacientka se po důkladné rozvaze nakonec rozhoduje podstoupit přípravu (ochrana gonád, předtransplantační vyšetření, hledání dárce) k allogenní transplantaci krvetvorných buněk (alloSCT). V září 2020, po aplikaci 8 dávek nivolumabu, je opět provedeno PET/CT, bohužel s nálezem morfometabolické progresie lymfadenopatie v mediastinu a v pravém plicním hilu, nově (od posledního PET/CT) s postižením i sleziny. Pacientce je navrženo podání další léčebné linie BeGeV (jakožto bridge k alloSCT), pacientka se ale po důkladné rozvaze rozhoduje podstoupit allogenní transplantaci krvetvorných buněk ihned, i přes progresi základního onemocnění. Dárce krvetvorných buněk je pacientčina matka, alloSCT je provedena v říjnu 2020.

Závěr

V této kazuistice je popsán příběh mladé pacientky s opakovaně relabujícím Hodgkinovým lymfomem, u které postupně selhala veškerá doposud použitá léčba, včetně autologní transplantace krvetvorných buněk. Jistou nadějí nyní skýtá allogenní transplantace krvetvorných buněk, její efekt není možné zatím vzhledem ke krátké době sledování posoudit.

Autor: MUDr. Jan Soukup

Léčba relabující nemocné s CD30+ Hodgkinovým lymfomem

Anamnéza a stanovení diagnózy

První kontakt pacientky s Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady se odehrává v červnu 2017 (v této době je pacientce 69 let), kdy přichází do ambulance Interní hematologické kliniky pro cca 3 týdny trvající nález rezistence v levém nadklíčku, zvýšené pocení a hubnutí. Již před návštěvou hematologické ambulance stihla pacientka absolvovat sonografické vyšetření suspektní rezistence (v levém nadklíčku), které prokázalo patologicky změněné lymfatické uzliny. Pacientka je obratem odeslána na ORL kliniku, kde je naplánována diagnostická exstirpace uzliny. V červnu 2017 podstoupí bez komplikací plánovaný operační výkon. V mezičase, před uzavřením histologického vyšetření exstirpované uzliny, pacientka absoluuje PET/CT vyšetření, které prokazuje nad- i podbrániční lymfadenopatii (maligně infiltrované uzliny nalezeny cervikálně, v horní hrudní apertuře a nadklíčku vlevo, na levé paži, v mediastinu, v pravém plicním hilu, dvě uzliny i podbráničně). Z odebrané uzliny je histologicky diagnostikován Hodgkinův lymfom, subtyp smíšená buněčnost, CD30 pozitivní.

První linie léčby

Pacientka je indikována k podání chemoterapeutického cyklu ABVD, léčba je zahájena v srpnu 2017. Pacientka aplikaci chemoterapie snáší bez výrazných komplikací, po 2 cyklech ABVD je provedeno PET/CT s nálezem výrazné parciální remise (Deauvillské skóre 2–3). Pacientka dále pokračuje v aplikaci cyklů AVD, podání chemoterapie je tentokrát komplikováno vznikem parestézií horních končetin, výraznějšími cytopeniemi, infekty (respirační infekty a uroinfekt) a mukosítidou, pro kterou je předčasně ukončeno podání 4. cyklu AVD (celkem 6. chemoterapeutický cyklus, nepodána jeho 2. polovina).

V březnu 2018 je provedeno restagingové PET/CT s nálezem kompletní metabolické a parciální morfologické regrese. Pacientka je dále dispenzarizována v hematologické ambulanci, postupně dochází ke zlepšení jejího klinického stavu a ústupu parestézií horních končetin. V laboratorních vyšetřeních přetrvává zvýšená sedimentace, hodnota je ale v kontextu pacientčiny komorbidit (revmatoidní artritida) posuzována jako nesignifikantní pro relaps Hodgkinova lymfomu.

V lednu 2020 ovšem pacientka přichází s novými symptomy: cervikální lymfadenopatií a B-symptomy (noční poty, váhový úbytek). Na PET/CT je opět prokázána vysoce FDG avidní rozsáhlá nad- i podbrániční lymfadenopatie, oproti vstupnímu vyšetření v roce 2017 jde o nové postižení v řadě uzlin a orgánů. Diagnostická exstirpace je provedena z axilární uzliny. Histologické vyšetření následně opět prokazuje výskyt Hodgkinova lymfomu, CD30+.

Druhá linie léčby

Pacientka není vzhledem k věku a celkovému stavu dle rozhodnutí indikační komise indikována k provedení autologní transplantace krevetvorných buněk, jako optimální léčba je v kontextu celé situace vybrán chemoterapeutický cyklus Gemox (gemcitabin 1 000 mg/m² D1, oxaliplatin 100 mg/m² D1), aplikace je zahájena v březnu 2020. Podání chemoterapie je snášeno bez zásadních komplikací, pacientka je po třech cyklech odeslána na interim CT s neuspokojivým nálezem stable disease (lymfadenopatie v zásadě stacionární, pouze v některých oblastech dochází k mírné regresi).

Další linie léčby

Pacientka je indikována k podání brentuximab vedotinu (BV), jehož aplikaci zahajuje v květnu 2020. Po 4 cyklech BV je v srpnu 2020 provedeno kontrolní PET/CT s celkovým nálezem progresse základního onemocnění (Deauvillské skóre 5). Pojišťovně pacientky je odeslána žádost o schválení nivolumabu, vzhledem k rychlé progresi je do rozhodnutí pojišťovny pacientce podána léčba dexametazonem 40 mg D1–D4 následovaná zahájením léčebné linie COPP. Žádost o nivolumab je bohužel revizním lékařem pojišťovny zamítnuta, s pomocí výrobce léku je vypracováno odvolání proti rozhodnutí pojišťovny. Pacientka v mezích pokračuje v aplikaci léčebné linie COPP, kterou bohužel velmi špatně snáší: v průběhu léčby dochází ke vzniku výrazné neuropatie horních i dolních končetin a zásadnímu zhoršení celkového stavu (performance status 3). Druhý cyklus COPP je již podán redukován bez vinkristinu, podání 3. cyklu COPP je opakovaně odkládáno, nakonec je uznáno jako pro pacientku neúnosné. Pacientka opět obdrží pulz dexametazonu, další postup bude určen dle rozhodnutí pojišťovny ohledně nivolumabu. V případě finálního zamítnutí aplikace nivolumabu se nabízí podání paliativního cyklu mini-CHOP bez vinkristinu.

Závěr

V této kazuistice je popsán příběh pacientky s opakovaně relabujícím Hodgkinovým lymfomem. Léčba pacientky je bohužel výrazně modifikovaná jejím věkem a únosností terapie, v současné době jsou již téměř všechny možnosti terapie vyčerpány, prognóza je nepříznivá.

Autor: MUDr. Jan Soukup

Obtížně léčitelná nemocná s CD30+ Hodgkinovým lymfomem

Anamnéza a stanovení diagnózy

64letá žena, jejíž anamnéza zahrnuje diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenzi a hypotyreózu, přichází do ambulance Interní hematologické kliniky FNKV s již stanovenou diagnózou.

V poslední době se pacientka potýkala s dyspepsií, pro kterou bylo provedeno CT břicha s nálezem masivní lymfadenopatie, v prosinci 2018 byla na Chirurgické klinice Nemocnice Na Bulovce provedena laparoskopie s biopsií mezenteriální lymfatické uzliny, dle histologického vyšetření uzavřeno jako klasický Hodgkinův lymfom. U pacientky je následně z indikace Interní hematologické kliniky provedeno PET/CT s nálezem maligní lymfadenopatie nad- i podbráničně, dominantně v retroperitoneu.

První linie léčby

Po absolvování spirometrie a echokardiografického vyšetření je u pacientky zahájena terapie ABVD, kterou snáší bez zásadních komplikací. Po absolvování 2 cyklů ABVD je provedeno interim PET/CT vyšetření, kde je dokumentováno dosažení parciální metabolické a parciální morfologické remise. Podání dalších cyklů ABVD je komplikováno pouze mírnými obtížemi, po aplikaci dalších dvou chemoterapeutických cyklů (toho času tedy aplikováno 4x ABVD) je koncem dubna 2019 opět provedeno PET/CT vyšetření s nálezem progresu lymfadenopatie nad- i podbráničně (Deauvillské skóre 5).

Druhá linie léčby

Aplikace 1. léčebné linie je důsledkem tohoto nálezu zastavena, pacientka je indikována k zahájení 2. léčebné linie – záchranného chemoterapeutického cyklu DHAP (cisplatina 100 mg/m² D1, ARA-C 2 000 mg/m² D2, dexametazon 40 mg/den D1–D4) s možností následné separace periferních krvetvorných buněk a provedení autologní transplantace krvetvorných buněk.

U pacientky je v květnu 2019 zahájen 1. cyklus DHAP. Aplikace chemoterapie je komplikována rozvojem hypertenzní krize s vertigem a pádem, pacientka je v průběhu hospitalizace vyšetřena neurologem, nález uzavřen jako polyneuropatický syndrom nejasné etiologie a prefrontální syndrom, suspektně při difúzní encefalopatii nejasné

etiologie. Dále je provedeno psychiatrické vyšetření se závěrem poruchy přizpůsobení, navrhovanou terapií (psychologická péče, nasazení antidepresiv) ale pacientka odmítá. Pacientka je pro horšící se sluch v průběhu hospitalizace vyšetřena otorinolaryngologem s nálezem poškození sluchu při chemoterapii. Aplikace 2. cyklu DHAP je komplikována pouze dekompenzací diabetu, pravděpodobně v rámci podávání kortikosteroidů.

Po 2. cyklu DHAP je proveden neúspěšný pokus o separaci periferních krvetvorných buněk. V červnu 2019 je opět provedeno PET/CT s nálezem regrese všech ložisek s výjimkou ložiska v játrech, kde dochází k metabolické progresi.

Další linie léčby

Nález je tedy celkově uzavřen jako progresse základního onemocnění. Pacientka je následně indikována ke 2. záchranné chemoterapii BeGeV (gemcitabin 800 mg/m² D1 + D4, vinorelbin 20 mg/m² D1, bendamustin 90 mg/m² D2 + D3).

V červnu 2016 je za hospitalizace zahájen 1. cyklus BeGeV, v jeho průběhu je pacientce zaveden intravenózní port, záhy po jeho zavedení je ale u ní zjištěna rozsáhlá flebotrombóza levostranné v. subclavia, v. axilaris, vv. brachiales, v. cefalica i basilica, port je následně extrahován a je zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem. U pacientky je pokračováno v aplikaci cyklů BeGeV, po dvou cyklech je provedeno PET/CT s nálezem parciální remise. V rámci 3. cyklu BeGeV je zopakován pokus o stimulaci periferních krvetvorných buněk, tentokrát s aplikací plerixaforu, ovšem bez efektu na vyplavení krvetvorných buněk, jejichž separace není tentokrát ani zahájena. Pacientce je pro přetrvávající insuficientní žilní vstup zaveden PICC, bohužel i ten záhy působí flebotrombózu přilehlých žil.

V prosinci 2019 (po celkem 4 cyklech BeGeV) je provedeno další PET/CT s nálezem jednoznačné velikostní i metabolické progresse nad- i podbráničních uzlin.

Pacientka následně absolvuje prefázi dexametazonem a následně je u ní zahájena 4. léčebná linie pomocí přípravku brentuximab vedotin (BV). Aplikace léčby je komplikována zhoršením celkového stavu s nutností hospitalizace, během níž je podána transfuzní léčba, a pacientka je vzhledem k celkovému stavu a neúnosnosti domácí péče přeložena do LDN.

Po podání 3 cyklů BV je provedeno PET/CT s nálezem další progresse základního onemocnění.

Nemocná je indikována k zahájení další léčebné linie nivolumabem, jehož podávání je započato v dubnu 2020. Po 6 cyklech je v červnu 2020 provedeno PET/CT s nálezem smíšené odpovědi na léčbu, část ložisek v téměř kompletní regresi, nová ložiska ve skeletu – tento typ léčebné odpovědi je ale při terapii PD-1 inhibitory popisován. Vzhledem k toho času dobrému klinickému stavu pacientky a velmi omezeným dalším terapeutickým možnostem je pokračováno v léčbě nivolumabem.

V září 2020 je provedeno další PET/CT s nálezem smíšené odpovědi na léčbu (regrese postižení KD, metabolická progrese LU nad- i podbráničního postižení, progrese postižení v plicích). V terapii nivolumabem je pokračováno až do poslední, 17. dávky, které je podána v listopadu 2020. Pacientka umírá 29. 11. 2020 na pneumonii během hospitalizace v LDN (covid-19 netestován).

Závěr

V této kazuistice je popsán příběh nemocné ženy s opakovaně relabujícím Hodgkinovým lymfomem, u které bohužel nebylo možné provést autologní transplantaci kmenových buněk z důvodu opakovaného selhání mobilizace. Nové léky také prokázaly pouze omezenou účinnost, pacientka s progredující základní chorobou nakonec umírá na infekční komplikaci.

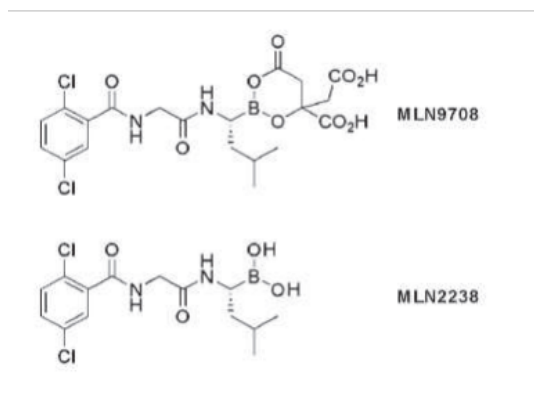
Autor: MUDr. Jan Soukup

IXAZOMIB – perorální inhibitor proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu

prof. doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.

Riziko vzniku mnohočetného myelomu (MM) je podle statistických dat v populaci v průběhu života 0,7 %.¹ Pokroky v léčbě této hematologické malignity v průběhu dvou desetiletí patří mezi nevýznamnější v celé onkologii. Toto zlepšení zahájilo zavedení prvních generací dvou hlavních skupin biologických léků s protimyelomovým účinkem – inhibitorů proteazomu (PI) a imunomodulačních léků (IMiDů).

Proteazom je integrální regulátor nitrobuněčných signálů. Poškození degradace a recyklace proteinů závislých na proteazomu naruší základní procesy ovlivňující buněčný cyklus, buněčnou diferenciaci a buněčnou apoptózu.² První inhibitor proteazomu schválený pro léčbu MM a lymfomu z pláštových buněk byl bortezomib (BTZ), derivát kyseliny boronové. Jeho zásadní přínos je nepochybný a vedl ke snaze o syntézu dalších PI druhé generace. Ixazomib, dříve označovaný jako MLN 9708, je první perorální inhibitor proteazomu uvedený do klinické praxe. Stejně jako u bortezomibu jde o reverzibilní inhibitor obsahující boronát s podstatně kratším disociačním časem (18 min. proti 110 min. u BTZ), což je spojeno s výborným průnikem do tkání.³ Obdobně jako u BTZ je jeho hlavním efektem inhibice chymotrypsin-like aktivity beta-5 podjednotky 20S proteazomu. Ve vyšších koncentracích inhibuje také kaspáza-like aktivitu podjednotky beta 1 a trypsin-like podjednotky beta 2.⁴



V preklinických studiích prokázalo srovnání MLN2238 (na který je MLN9708 v plazmě či roztoku rychle hydrolyzován) s bortezomibem u xenograftových modelů MM, lymfomu a Ca prostaty vyšší kapacitu MLN2238 ve schopnosti regrese tumorů a signifikantní prodloužení přežití pokusných populací myší. Preklinické studie také ukázaly, že je účinný i proti buněčným liniím rezistentním na bortezomib a má synergický efekt s dalšími protimyelomovými léky.⁵

Stanovení účinného a bezpečného dávkování bylo zkoumáno v několika paralelních klinických studiích fáze 1 a 1/2. Zkráceně můžeme jejich výsledky shrnout tak, že jak podání 1×, tak nebo 2× týdně bylo provázáno zvládnutelnou toxicitou (gr. 3 hlavně trombocytopenie, průjemy, slabost, nauzea), a co je nutné zdůraznit, s minimálním výskytem závažnější neuropatie (stupeň 3 u 0 %, 4 %, resp. 6 %). Studie kombinace s melfalanem a prednisonem vedla k doporučené dávce MLN9708 pro fázi 2 podání 4 mg 1× týdně.⁶

Ke schválení FDA pro klinické použití v roce 2015 vedly výsledky studie fáze 3 TOURMALINE-MM1, která u 722 pacientů po 1–3 liniích terapie srovnávala kombinaci ixazomibu, lenalidomidu a dexametazonu (ILD) proti kontrole LD + placebo (LD). Studie ukázala signifikantní prodloužení PFS 20,6 měsíce u ILD proti 14,7 měsíce u LD ($p=0,012$). Celková odpověď byla 78,3 % s mediánem trvání 20,5 měsíce vs. 71,5 % po dobu 15 měsíců v kontrolním rameni. Poměr CR + VGPR byl 48 % proti 39 % u kontrol, nástup účinku byl ve sledované skupině skoro o polovinu rychlejší (1,1 měsíce proti 1,9 měsíce). Důležitým faktem je, že medián PFS byl podobný u nemocných s vysokým i standardním cytogenetickým rizikem.⁷

Udržovací léčba je již několik let považována za integrální součást terapie MM. Musí splňovat tři hlavní podmínky – snadnost podání, limitovanou toxicitu a dlouhodobou účinnost. V nedávné době byly publikovány výsledky dvou studií zaměřených na udržovací léčbu ixazomibem u pacientů po ATKD (TOURMALINE-MM3) a bez ní (TOURMALINE-MM4). Do první z nich bylo zařazeno 656 pacientů po předchozí ATKD a v poměru 3 : 2 léčeno buď ixazomibem (3 mg, dávka se při dobré toleranci od 5. cyklu zvýšila na 4 mg), nebo placebem.⁸ Po mediánu sledování 31 měsíců se prokázalo 28% snížení rizika progresu či smrti při užívání ixazomibu (medián PFS 26,5 měsíce [95% CI 23,7–33,8] vs. 21,3 měsíce [18,0–24,7]; hazard ratio 0,72, 95% CI 0,58–0,89; $p = 0,0023$) s o něco vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků (27 % vs. 20 %) a bez vyššího rizika vzniku sekundárních malignit (3 % v obou skupinách). Při příznivém efektu na dobu doby trvání remise se v obou skupinách výrazně nelišila kvalita života („health-

related quality of life“, HRQo, její sledování bylo jedním se sekundárních cílů studie).⁹

Do druhé studie bylo zařazeno 706 nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k transplantaci.¹⁰ Po jakékoli standardní indukční terapii, která trvala 6–12 měsíců a vedla k alespoň částečné remisi, byli randomizováni v poměru 3 : 2 pro léčbu ixazomibem (ixa; n = 425; stejné dávkování) nebo placebem (n = 281) ve dnech 1, 8, a 15 ve 28denním cyklu po dobu 2 let. Primárním cílem byla doba do progresu (PFS). Po mediánu sledování 21,1 měsíce byl medián PFS 17,4 měsíce ve skupině s ixazomibem proti 9,4 ve skupině kontrolní (HR 0,659, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,542–0,801, p = 0,001). Přínos pro celkové přežití zatím hodnotit nelze (19 % událostí). Nežádoucí účinky („treatment-emergent adverse events“, TEAEs) byly většinou stupně 1–2 (37 % vs. 23 % nemocných mělo stupeň 3 a více TEAEs při ixazomibu vs. placebo), u 5 % vs. 6 % pacientů byla zjištěna nová primární malignita a nebyly zjištěny žádné kumulativní toxicity. Autoři shrnují, že udržovací terapie ixazomibem u nemocných s nově diagnostikovaným myelomem, kteří nemohou podstoupit ASCT, vedla ke klinicky významnému, 34% snížení rizika progresu nebo smrti s velmi přijatelným bezpečnostním profilem. Ixazomib je tak potvrzen jako první perorální PI vhodný pro udržovací terapii myelomu.

Česká hematologická komunita se na klinickém výzkumu ixazomibu podílela ve značné míře – pozornému čtenáři neunikne, že ve všech klinických pracích jsou uvedeni autoři z naší republiky. I to je důvod, proč Vám tímto předkládáme zkušenosti z běžné klinické praxe dvou největších myelomových center.

Reference:

1. Naymagon L., Maher Abdul-Hay M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 52.
2. Chauhan D., Hideshima T., Mitsiades C., Richardson P., Anderson K. C. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2005; 4 (4): 686–692.
3. Brayer J., Baz R. The potential of ixazomib, a second-generation proteasome inhibitor, in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2017 Jul; 8 (7): 209–220.
4. Kupperman E., Lee E. C., Cao Y. et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 1970–1980.
5. Offidani M., Corvatta L., Caraffa P., Gentili S., Maracci L., Leoni P. An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Onco Targets Ther.* 2014 Sep 29; 7: 1793–800; doi: 10.2147/OTT.S49187. eCollection 2014.
6. esus S. M., Echeveste Gutierrez M. A., Spicka, I., Mateos M. V., Song K., Craig M., Bladé J., Hajek R., Chen

- Ch., Gupta N., Byrne C., Lu V., van de Velde H., Lonial S. THE ORAL PROTEASOME INHIBITOR IXAZOMIB IN COMBINATION WITH MELPHALAN-PREDNISONE (MP) FOR PATIENTS (PTS) WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): PHASE 1/2 DOSE-ESCALATION STUDY (NCT01335685) Abstract: P339 (Abstract release date: May 18, 2017) EHA Learning Center. San Miguel J. Jun 23, 2017; 181626.
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis N. J., Hansson M., Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker B. W., Jackson S. R., Stoppa A. M., Simpson D. R., Gimsing P, Palumbo A., Garderet L, Cavo M., Kumar S., Touzeau C., Buadi F.K., Laubach J. P., Berg D. T., Lin J., Di Bacco A., Hui A. M., van de Velde H., Richardson P.G. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28; 374 (17): 1621–34; doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
 8. Dimopoulos M. A., Gay F., Schjesvold F, Beksac M., Hajek R., Weisel K. C., Goldschmidt H, Maisnar V., Moreau P, Min C. K., Pluta A., Chng W. J., Kaiser M., Zweegman S., Mateos M. V., Spencer A., Iida S., Morgan G., Suryanarayan K., Teng Z., Skacel T., Palumbo A., Dash A. B., Gupta N., Labotka R., Rajkumar S. V. TOURMALINE-MM3 study group. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jan 19; 393 (10168): 253–264; doi: 10.1016/S0140-6736(18)33003-4. Epub 2018 Dec 10.
 9. Schjesvold F, Goldschmidt H, Maisnar V, Spicka I, Abildgaard N, Rowlings P, Cain L, Romanus D, Suryanarayan K, Rajkumar V, Odom D, Gnanasakthy A, Dimopoulos M. Quality of life is maintained with ixazomib maintenance in post-transplant newly diagnosed multiple myeloma: The TOURMALINE-MM3 trial. *Eur J Haematol.* 2020 May; 104 (5): 443–458; doi: 10.1111/ejh.13379. Epub 2020 Feb 22.
 10. Dimopoulos M. A., Spicka I., Quach H., Oriol A., Hajek R., Garg M., Beksac M., Brinthen S., Katodritou E., Chng W. J., Leleu X., Iida S., Mateos M. V., Morgan G., Vorog A., Labotka R., Wang B., Palumbo A., Lonial S. TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1; 38 (34): 4030–4041; doi: 10.1200/JCO.20.02060. Epub 2020 Oct 6.

Dvouletá úspěšná léčba mnohočetného myelomu režimem ixazomib, lenalidomid, dexametazon

Anamnéza a stanovení diagnózy

Muž narozený v roce 1954 byl vyšetřen na interním oddělení pro těžkou anémii (hemoglobin 48 g/l) s mírnými projevy anemického syndromu. Pacient neměl v anamnéze žádné interní onemocnění, pouze v roce 2014 prodělal tříštivou zlomeninu hrudních obratlů. V dubnu 2016 mu byl diagnostikován symptomatický mnohočetný myelom stadia III. Poměr neklonálních/klonálních FLC (volných lehkých řetězců imunoglobulinu) byl ≥ 100 a v kostní dřeni bylo zjištěno 95 % klonálních plazmocytů. Pacient neměl hyperkalcémii, selhání ledvin ani kostní změny. Cytogenetické vyšetření ukázalo monosomii chromozomu 13 a hyperdiploidii. Výkonnostní stav pacienta v době diagnózy dle škály ECOG byl hodnocen jako 0, tedy plně aktivní a schopný všech běžných aktivit.

První linie léčby

V dubnu 2016 byla zahájena 1. linie léčby režimem VTDj (bortezomib, thalidomid, dexametazon). Terapie proběhla bez závažnější toxicity a bez nutnosti redukce dávek. Bylo dosaženo parciální remise. V listopadu 2016 pacient podstoupil autologní transplantaci krvetvorných buněk (SCT) s předtransplantačním režimem vysokodávkovaného melfalanu. Po transplantaci nicméně přetrvávala vysoká hladina M-proteinu (34 g/l v únoru 2017) následovaná časnou progresí onemocnění. Laboratorní známky časně progresse byly patrné již v říjnu 2016. Tandemovou autologní SCT pacient odmítl.

Druhá linie léčby

Pacient byl stále ve výkonnostním stavu bez omezení. Od srpna 2017 začal ve 2. linii léčby užívat lenalidomid 25 mg a dexametazon 20 mg a v prosinci 2017 mu byl nasazen ixazomib (hned po schválení úhrady ze zdravotního pojištění) v režimu IRD. Dále pacient užíval pantoprazol, kyselinu acetylsalicylovou 100 mg v tromboprofylaxi, aciklovir, kyselinu zolendronovou a kalcium s vitamínem D3. Podstoupil celkem 19 cyklů režimu IRD bez závažných projevů toxicity. V únoru 2018 byla snížena dávka lenalidomidu na 10 mg/den z důvodu infekčních komplikací. Při léčbě bylo dosaženo parciální remise.

V září 2018 se pacient z osobních důvodů nedostavil na plánovanou kontrolu. Ta proběhla až v říjnu 2018, kdy bylo zjištěno zvýšení M-proteinu na 13,2 g/l oproti hodnotě 8,7 g/l v srpnu 2018. Režim IRD pokračoval beze změny dávky a v listopadu 2018 byl zaznamenán opětovný pokles M-proteinu na 8,5 g/l.

Léčba režimem IRD probíhá už téměř 2 roky. Pacient je stále ve velmi dobré parciální remisi s dobrou kvalitou života. V říjnu 2019 ukázala laboratorní vyšetření normální parametry krevního obrazu, M-protein 4,7 g/l a index kappa/lambda 4,87. Režim IRD umožňuje pacientovi ambulantní léčbu s menším počtem kontrol u lékaře. To pomáhá udržovat jeho dobrý fyzický i psychický stav.

Závěr

Ixazomib podávaný v režimu s lenalidomidem a dexametazonem ve 2. linii léčby mnohočetného myelomu u 66letého muže vedl k parciální remisi onemocnění, která k datu posledního vyšetření přetrvávala po dobu téměř 2 let. Pacient si zachoval výborný výkonnostní stav a dobrou kvalitu života, k níž přispívá i ambulantní podávání terapie.

Autoři kazuistiky: MUDr. Eva Havlová, MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.

Léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD

Kazuistika popisuje úspěšnou léčbu prvního relapsu myelomu z lehkých řetězců kombinací IRD s dosažením MRD negat. 10–4 – kompletní remise.

Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza tohoto pacienta, muže narozeného v roce 1972, je z hematologického hlediska negativní, otec se léčí s hypercholesterolémií, jinak je bez záchyty sledovaných onemocnění. V osobní anamnéze bez závažného onemocnění v mládí, od roku 2007 je léčen pro dyslipidémii. Pracuje v manažerské funkci jako ředitel hotelu, žije s přítelkyní a synem, od 18 let kouří asi 10 cigaret denně.

V rámci pravidelných kontrol v ambulanci pro dyslipidémii mu byla v červnu 2013 zjištěna bílkovina v moči v množství 3,76 g/den, albumin a CB v normě – následně (v srpnu téhož roku) mu byl diagnostikován symptomatický myelom z lehkých řetězců kappa KS II A, ISS 1, R-ISS 1, s proteinurií při histologicky prokázané LCDD ledvin, FLC v séru 1 062 mg/l, kreatinin: 125 μ mol/l, hgb: 137 g/l, Ca: 2,3 mmol/l, albumin: 44,9 g/l, B2M: 2,79 mg/l, LD: 2,5 μ kat/l, s infiltrací kostní dřeně histologicky 10–20 % plazmatických buněk, 5 % dle FACS, 3 % cytologicky, bez postižení skeletu na low dose CT skeletu. Cytogeneticky byla zjištěna translokace t(11;14)(q13;q32) v 71 % plazmocytů. Nemocný se cítil dobře, neměl žádné klinické projevy nemoci kromě mírné únavy. Fyzikálně šlo o normální nález.

Léčba 1. linie

Od října 2013 do ledna 2014 byl muž léčen 4 cykly kombinací CVD (cyklofosamid – lenalidomid – dexametazon) s navozením parciální remise. Následovala mobilizace PBSC, separace PBSC a v dubnu 2014 byla provedena ASCT s přípravným režimem Melphalan 200 mg/m² s trvajícím PR (FLC kappa 122 mg/l, s normalizací renálních funkcí, bílkovina v moči 0,49 g/l).

První relaps a léčba 2. linie

V září 2016 se objevil první relaps myelomu se vzestupem FLC kappa na 1 022,30 mg/l, paraprotein pouze suspektní, hgb: 130 g/l, Ca: 2,35 mmol/l, kreatinin: 109 μ mol/l, LD: 2,8 μ kat/l; beta-2-mikro: 2,52 mg/l, bílkovina v nat. moči: 1,05 g/l. Podle histologického vyšetření bylo ve dřeni 10–20 % plazmatických buněk, dle FACS 4 %.

Nemocný byl klinicky v dobrém stavu. V rámci patientského programu společnosti Takeda byla zahájena léčba kombinací IRD (ixazomib + lenalidomid + dexametazon). Léčbu po 4. cyklu zkomplikovala atypická pneumonie, pro kterou byla do medikace přidána i. v. substituce imunoglobuliny a snížena dávka dexametazonu na 20 mg týdně. Poté již kromě častých viróz s katarý horních cest dýchacích probíhala léčba bez komplikací. Po 4. cyklu bylo dosaženo VGPR, po 11. cyklu se dostavila kompletní remise. Léčebné dávky byly pacientovi postupně snižovány: po 13. cyklu snížena dávka ixazomibu na 3 mg a lenalidomidu na 15 mg, po 21. cyklu snížen lenalidomid na 10 mg a postupně snižována dávka dexametazonu, který byl od 34. cyklu vysazen.

Po dvou letech léčby – po 24. cyklu – byla ve dřeni potvrzena MRD negat. 10–4 – kompletní remise, která přetrvávala i po 39. cyklu. Proto byla léčba po 3,5 letech ukončena. Nyní je nemocný 9 měsíců bez léčby s trvajícím kompletním remisí s výrazným snížením katarů horních cest dýchacích.

Závěr

Kazuistika popisuje úspěšnou léčbu prvního relapsu myelomu z lehkých řetězců kombinací IRD s dosažením MRD negat. 10–4 – kompletní remise. Vzhledem k opakovaným virózám s katarý horních cest dýchacích byly pacientovi postupně snižovány dávky dexametazonu a poté i ixazomibu a lenalidomidu. Léčba byla po dvou letech trvání kompletní remise (celkem po 3,5 letech) ukončena. Nyní je muž již 9 měsíců od ukončení léčby s přetrvávající kompletní remisí, včetně výrazné redukce počtu infekčních komplikací.

Autor: MUDr. Jan Straub

Úspěšná léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD

Anamnéza

Muž narozený v roce 1948 s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu colon a leukémie u otce, karcinomu ledviny u matky. Kouří asi 25 cigaret denně od mládí, řadu let léčen s arteriální hypertenzí, od roku 2010 trpí vředovou chorobou duodena, od roku 1981 polyradikuloneuritis, CHOPN.

Nynější onemocnění

V září 2012 pacient upadl a utrpěl zlomeninu žeber 7, 8 a 9 vpravo. Po provedení CT hrudníku a břicha byl zjištěn mnohočetný osteolytický proces v žebrech, v pravém klíčku, Th6, 7, 11 a L1 s kompresivní frakturou. V prosinci téhož roku mu byl diagnostikován mnohočetný myelom IgG kappa, klin. st. III A, ISS 1 s mnohočetným postižením skeletu, bez anémie, bez hyperkalcémie, s normální funkcí ledvin, s následujícími hodnotami: albumin 45,2 g/l, beta-2-mikro 3,44 mg/l, FKAP 269,1 mg/l, PP 20,94 g/l, v moči BJ bílkovina, proteinurie 0,05 g/l, ve dřeni histologicky 40% infiltrace plazmatickými buňkami, dle FACS 6 %, cytologicky 15 %.

První linie terapie

Čtyři cykly CVD (cyklofosfamid–bortezomib–dexametazon) od ledna do května 2013 1 s dosažením PR. Léčba byla komplikována rozvojem polyneuropatie. Následně byl podáván mobilizační cyklofosfamid, separace PBSC a ASCT – s přípravným režimem melfalan 200 mg/m², převod dne 13. 6. 2013. V den + 100 po ASCT bylo dosaženo uCR (tzv. nepotvrzené kompletní remise).

V srpnu 2016 se dostavil první relaps se vzestupem FLC, progresu kostního postižení s infiltrací prakticky všech obratlů. ECOG 2 – hybný s pomocí korzetu a francouzských holí.

Byla zahájena terapie kombinací IRD ixazomib–lenalidomid–dexametazon. Léčbu komplikovala úporná zácpa a lehce progredující polyneuropatie. Již po 1. cyklu se podařilo navodit VGPR. Dávky dexametazonu a lenalidomidu byly pacientovi postupně snižovány – od 7. c. na 15 mg a od 10. c. na 10 mg, a ixazomibu – od 7. cyklu na 3 mg. Jinak léčbu nemocný toleroval dobře. Postupně se pacientův celkový stav

výrazně zlepšoval, chodil bez korzetu s minimálními bolestmi v zádech, ECOG 0. Pacient dostal v období 11/2016 až 9/2018 celkem 21 cyklů. Po 21. cyklu se objevila exacerbace CHOPN a následně non-STEMI. Léčba IRD byla ukončena s trvajícím VGPR.

V červenci 2019 se objevil druhý relaps s progresí kostního postižení s kompresí Th10. Pacient byl v období 8/2019 až 12/2019 léčen 5 cykly CVD s dosažením MR. Poté byla léčba ukončena pro infekční komplikace.

V říjnu 2020 se objevil/a třetí relaps/progrese a byla zahájena léčba talidomidem.

Závěr

Léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu trvala necelé 2 roky s brzkým navozením VGPR. Postupně byla snižována dávka ixazomibu, lenalidomidu i dexametazonu s trvajícím remisí. Léčba byla ukončena z důvodu non-STEMI, který nebyl závislý na léčbě myelomu. Léčba byla dobře tolerována. Otázkou je vztah polyneuropatie k léčbě, neboť obecně ani ixazomib, ani lenalidomid polyneuropatii nevyvolávají. Nemocný měl polyneuropatii již v rámci léčby první linie po bortezomibu. Relativně časný druhý relaps (10 měsíců od ukončení léčby) podporuje doporučení pokračovat v léčbě do progresu či intolerance. Při trvajícím dobré léčebné odpovědi lze postupně snižovat dávky kortikoidů, postupně i lenalidomidu, případně ixazomibu. Vzhledem k větší vzdálenosti od hematologického centra nemocnému vyhovovala možnost perorálního podávání. I s ohledem na současnou „covidovou“ situaci nabývá možnost čistě perorální léčby kombinací IRD na významu.

Autor: MUDr. Jan Straub

Léčba prvního relapsu mnohočetného myelomu kombinací IRD u mladší nemocné

Anamnéza

Pacientkou je žena narozená v roce 1966, z nádorového hlediska bez rodinné zátěže, pouze s výskytem arteriální hypertenze u otce a sestry a ICHS u matky.

Žena je od roku 2000 léčena pro arteriální hypertenzi, od roku 2013 pro gastroezofageální reflux; do roku 2000 kouřila asi 10 cigaret denně. Pracuje jako zdravotní sestra.

Stanovení diagnózy

V dubnu 2015 jí byl náhodně diagnostikován asymptomatický myelom. Po čtyřech měsících – v srpnu 2015 – se dostavil přechod do symptomatického myelomu IgA kappa, KS II A, ISS 2 s anemizací, trombocytopenií, hyperkalcémií, s výrazně nepříznivým cytogenetickým nálezem, bez postižení skeletu (Hgb 101 g/l, Plt 105, Ca 2,79 mmol/l, kreatinin 78 μmol/l, CB 105,7 g/l, FKAP 1439,91 mg/l, alb. 34,8 g/l, paraprotein 56,13 g/l, beta-2-mikro: 3,54 mg/l, cytogeneticky přestavba genu TP53 (17p13.1), nadpočetná kopie oblasti 1q21, monosomie chromozomu 13, translokace t(4;14)(p16;q32).

První linie léčby

Od srpna 2015 byly pacientce podány čtyři cykly kombinace CVD (cyklofosamid–bortezomib– dexametazon) s navozením VGPR, resp. CR s následnou mobilizací cyklofosamidem, separací a v únoru 2016 single ASCT s přípravným režimem Melfalan 200 mg/m².

Druhá linie léčby

V prosinci 2016 došlo k prvnímu relapsu s výraznou progresí ve skeletu, opět s anemizací a vzestupem paraproteinu na 41,26 g/l, ECOG 0.

V lednu 2017 byla zahájena terapie kombinací IRD provázená v prvních 2 cyklech výrazným nechutenstvím, jinak velmi dobře tolerována. Po druhém cyklu byla navozena PR, která trvala do šestého cyklu. Poté se dostavila progrese, potvrzená po sedmém cyklu. Pro progresi byla dosavadní léčba ukončena.

Třetí linie léčby

Následovala léčba kombinací pomalidomidu s dexametazonem v období srpen až září 2017 s výraznou neutropenií a trombocytopenií, bez léčebného efektu, resp. další progresí s 90 % infiltrací kostní dřeně.

Čtvrtá linie léčby

V období září až listopad 2017 bylo pacientce podáno šest dávek daratumumabu se stabilizací nemoci a s trvajícím pancytopenií.

Pátá linie léčby

Následovalo podání pěti cyklů PAD (bortezomib–adriamycin–dexametazon) a druhá ASCT s přechodným efektem v období listopad 2017 až duben 2018, ale další progresí, která se dostavila po čtyřech měsících.

Poslední linie léčby

V srpnu 2018 byla zahájena léčba Rd (lenalidomid–dexametazon).

Po třetím cyklu se objevuje extramedulární progresse nitrohruďně.

19. listopadu 2018 byla nasazena paliativní radioterapie měkkotkáňové masy v obl. Th10. V tomtéž měsíci se u nemocné vyskytla atypická bilaterální pneumonie s nutností oxygenoterapie. V lednu 2019 pacientka umírá.

Závěr

Kazuistika popisuje průběh vysoce agresivního mnohočetného myelomu u mladší nemocné s opakovaným relapsem. Jediným obdobím v remisi bez léčby bylo devět měsíců po ASCT. Při prvním relapsu byl u nemocné indikován léčebný režim IRD, který v rámci klinických studií prokázal vyšší účinnost u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem, nicméně u této pacientky došlo jen ke krátkodobé remisi s relapsem již po 7. cyklu. Ani další léčebné modalities včetně anti-CD38 protilátky nevedly k lepším efektu. Nemocná umírá v průběhu šestého relapsu.

Autor: MUDr. Jan Straub

Úspěšná 13měsíční léčba režimem ixazomib–revlimid–dexametazon IRD u pacientky exponované revlimidu

Anamnéza a předchozí léčba

Pacientka narozená v roce 1945 s anamnézou karcinomu pravého prsu v roce 2010 po parciální resekci, ozařování a hormonální léčbě anastrozolem, jinak bez významných komorbidit byla pro záchyt skeletálních ložisek a suspektní mnohočetný myelom od listopadu 2014 léčena v místě bydliště onkologem dvěma cykly chemoterapeutické kombinace VCMP – vinkristin, cyklofosamid, melfalan, prednison, vstupně bohužel nebylo provedeno vyšetření ani kostní dřeně, ani hladiny paraproteinu.

Druhá linie léčby

Stav pacientky se však zhoršil, došlo ke kompresní fraktuře L5, proto byla o dva měsíce později provedena punkce ložiska destruuujícího žebro s histologickým výsledkem plazmocytomu. Doplněně vyšetření elektroforézy séra prokázalo 14,5 g/l paraproteinu IgA kappa a mírné zvýšení koncentrace lehkých řetězců kappa na 128 mg/l. Terapie proto byla změněna na druhou linii – režim VMP, kde pacientka po šesti cyklech léčby dosáhla parciální remise – paraprotein poklesl na 5,83 g/l. Vzhledem k věku nebyla u pacientky zvažována transplantace kostní dřeně.

Třetí linie léčby

Po šesti měsících od ukončení léčby se stav pacientky opět zhoršil, došlo k progresi bolestí, ale i skeletálního postižení na zobrazovacích metodách. Byla zachycena nová ložiska a progresse těch původních v oblasti hrudní a bederní páteře. Koncentrace monoklonální komponenty dosáhla 13,07 g a koncentrace lehkých řetězců (FLC) kappa 163 mg/l. V nátěru kostní dřeně byly zasaženy 3 % plazmocytů, přičemž průtoková cytometrie prokázala 2,4% infiltraci plazmocytů, z nichž 86 % mělo patologický imunofenotyp. Ke změnám v krevním obraze (hemoglobin 139 g/l), zhoršeným renálním funkcím (kreatin 85 μ mol/l) ani hyperkalcémii nedošlo. Vzhledem k nutnosti dojíždění z Libereckého kraje a zhoršené mobilitě byla pacientka ve třetí linii v průběhu února až září 2016 léčena osmi cykly režimu revlimid–dexametazon, kdy došlo k vymizení paraproteinu.

Čtvrtá linie léčby

V průběhu října 2019, tedy přibližně více než po třech letech od ukončení léčby, došlo k relapsu onemocnění – monoklonální komponenta dosáhla koncentrace 12,6 g/l a FLC kappa 1 170 mg/ml. Vzhledem ke klinickým obtížím byla doplněna magnetická rezonance hrudní páteře s průkazem rozsáhlého postižení – akutní kolaps obratle L3, starší fraktury obratlů Th11–Th12, L2, stenóza míšního kanálu až na 7 mm, pravostranné zúžení foramin L5–S1 a L4–L5. Klinicky došlo ke zhoršení bolestí s nutností změny analgezie z perorální medikace na opiátové náplasti. Současně byla pacientka stran ortopedického nálezu na kyčelních kloubech indikována k totální endoprotéze, avšak vzhledem k osteolytickým změnám by operační řešení bylo velmi obtížné řešitelné. Onemocnění poměrně rychle progredovalo, o měsíc později dosáhl paraprotein koncentrace 25,7 g/l a hemoglobin klesl na 119 g/l. Renální funkce nebyly zasaženy ani nedošlo k hyperkalcémii.

Pátá linie léčby

Pro výrazně sníženou mobilitu při mnohočetných frakturách a nutnosti dojíždění na terapii přes sto kilometrů bylo rozhodnuto o podání čtvrté linie terapie – kombinaci ixazomib–revlimid–dexametazon, mimo jiné i pro delší odstup od poslední terapie s revlimidem – déle než tři roky. Léčba byla neprodleně zahájena a již po 3. cyklu terapie bylo dosaženo parciální remise, která se po 7. cyklu prohloubila do VGPR, která trvá do nynějšího 13. cyklu. Došlo i ke klinickému zlepšení, pacientka už i vydrží sedět, čehož předtím nebyla schopna. Medikace je dobře tolerována, pouze od 5. cyklu byla pro trombocytopenii dávka ixazomibu redukována na 3 mg. Stran podpůrné a profylaktické terapie je pacientka na antiagregaci anopyrinem 100 mg, inhibitory protonové pumpy (Helicid 20 mg) a suplementaci vápníku. Analgoterapie je řešena kombinací transdermálního fentanylu, gabapentinu a úlevové kombinace tramadol/paracetamol.

Závěr

Kontinuálně podávaná kombinace ixazomib–revlimid–dexametazon vedla u popisované pacientky k signifikantní léčebné i klinické odpovědi se stále se zlepšující kvalitou života i přes fakt, že byla před 3 lety léčena revlimidem. Perorální podání umožnilo tuto pacientku léčit i přes výrazně zhoršenou mobilitu a velkou dojezdovou vzdálenost do hematologického centra, což by bylo s jinou modalitou podání řešitelné stěžím.

Autor: MUDr. František Sedlák

Úspěšná 17měsíční léčba režimem ixazomib–revlimid–dexametazon v šesté linii terapie

Anamnéza a stanovení diagnózy

Pacientem je muž narozený v roce 1956 bez významných komorbidit a alergií, u kterého byl ve věku 55 let při záchytu patologické fraktury 8. hrudního obratle s infiltrací okolních tkání diagnostikován mnohočetný myelom.

První linie léčby

Vzhledem ke klinickému stavu pacienta byla vstupně provedena hemivertebrektomie a následovalo i ozáření dané lokality. Z hlediska symptomatiky nebyly pozorovány jiné příznaky mnohočetného myelomu – bez anémie, renální insuficience, hyperkalcémie. Cytogenetika bohužel nebyla známa. Vstupní infiltrace kostní dřeně plazmocytů kappa byla 10–20 %, lehké řetězce kappa byly mírně zvýšeny na 92 mg/l, imunofixace byla negativní. Od srpna 2012 byla zahájena terapie 4 cykly chemoterapie CTD, kterými bylo dosaženo kompletní remise. Následovalo provedení autologní transplantace kostní dřeně po podání vysokodávkovaného melfalanu.

Druhá linie léčby

Remise trvala 27 měsíců, až byl v dubnu 2014 při magnetické rezonanci náhodně zachycen relaps onemocnění s mírnou infiltrací kostní dřeně pod deset procent bez cytogenetických abnormalit. Protože pacient neměl obtíže a nejednalo se o agresivní relaps, v laboratoři jen s lehkým vzestupem volných lehkých řetězců kappa, byla zahájena léčba druhé linie pěti cykly režimu CVD od listopadu 2014 až po vzniku algického syndromu bederní oblasti. Efekt léčby byl pouze „minimal response“ a bylo přistoupeno k druhé transplantaci kostní dřeně, po které pacient dosáhl parciální remise. Po bortezomibu se u pacienta objevila senzitivní neuropatie. Obě transplantace proběhly bez větších komplikací.

Třetí linie léčby

Efekt léčby byl bohužel kratší a u pacienta došlo po 14 měsících k další progresi. Opět se objevily bolesti bederní a hrudní páteře, infiltrace kostní dřeně opět vzrostla na 20 % a do zahájení 3. linie terapie studiovou kombinací panabinostat–bortezomib–dexametazon v srpnu 2016 vzrostla na 60–70 %. Hodnota lehkých řetězců kappa

vystoupala až na hodnotu 646 mg/l. Po dvou cyklech studie bylo dosaženo parciální remise, léčbu však bylo nutné přerušit pro rozvoj pravostranné alární pneumonie komplikované septickým šokem. Po opětovném nasazení léčby, která musela být redukována pro hematologickou toxicitu, již nedošlo k prohloubení léčebné odpovědi. Kombinace s panabinostatem tak byla ukončena 7. cyklem v únoru 2017. Současně se objevily bolesti levého kyčle, kde bylo zachyceno osteolytické ložisko, které bylo následně ozářeno 30 Gy.

Čtvrtá linie léčby

Od října 2017 začaly opět lehké řetězce kappa stoupat, až v lednu 2018 dosáhly hodnoty 1 142 mg/l, čímž potvrdily progresi onemocnění. Infiltrace v již chudší kostní dřeni se po léčbě pohybovala kolem 10 %. Byla zahájena čtvrtá linie terapie kombinací karfilzomib–dexametazon, která však nevedla k uspokojivé odpovědi – pouze „minimal response“. V rámci 3. cyklu došlo k rozvoji těžké respirační nedostatečnosti při rozvoji ARDS v terénu CHOPN, přičemž se zvažoval i podíl karfilzomibu, který byl poté redukován. Následně došlo k další progresi lehkých řetězců (FLC) kappa na 1 370 mg/l a léčba byla v květnu 2018 ukončena.

Pátá linie léčby

V průběhu června 2018 se pacientovi opět přitížilo, výrazně se zhoršily bolesti v oblasti hrudní a bederní páteře, hodnota FLC kappa dosáhla 1 196 mg/l a v kostní dřeni s infiltrací 10–20 % byla nově zachycena na cytogenetické úrovni translokace t(11;14), delece genu TP53 a monosomie 13. Urgentně byla zahájena 5. linie – monoterapie daratumumabem. Po 5 měsících terapie bylo dosaženo hodnoty FLC kappa 304,28 mg/l, splňující podmínky parciální remise, ale dále došlo k postupnému zvyšování až k hodnotám 560 mg/l o dalších 6 měsíců později, tj. při 11. cyklu, v průběhu dubna 2019.

Vzhledem k laboratorní progresi FLC, vysoce rizikové cytogenetice při deleci TP53 a výrazné refrakternosti k terapii – alkylátory, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, thalidomid –, rizikosti pacienta – stav po dvou těžkých respiračních selháních – byla v květnu 2019 zahájena léčba kombinací ixazomib–revlimid–dexametazon. Poměrně velmi rychle bylo dosaženo odpovědi – během jednoho cyklu bylo dosaženo parciální remise a během dalšího, tj. 2. cyklu, bylo dosaženo VGPR a následně v září 2019 i plné normalizace koncentrace lehkých řetězců, která trvá již 17 měsíců. Léčba je tolerována

velmi dobře, jen vzhledem k výrazné předlěčenosti kvůli trombocytopenii musela být redukována dávka revlimidu na 10 mg a kvůli dyspepsiím byla od 7. cyklu dávka ixazomibu redukována na 3 mg – bez vlivu na efekt léčby. Klinicky nejsou kromě únavy pocítovány závažnější problémy, aktuální pacientův performance status je dle škály ECOG 0.

Závěr

Sedmnáct měsíců na kombinaci ixazomib–revlimid–dexametazon je prozatím jedno z nejdelších období bez nutnosti změny terapie i bez epizod výraznějších komplikací. O to překvapivější je, že se jedná o pacienta těžce předlěčeného, aktuálně v 6. linii terapie, což nasvědčuje i smysluplnosti podání této kombinace i v pozdějších fázích léčby, obzvláště pro dobrou tolerabilitu a jednoduchost podání.

Autor: MUDr. František Sedlák

Léčba pacienta s druhým relapsem

Anamnéza a předchozí léčba

Pacientem je muž narozený v roce 1941, hasič z povolání, doposud sledovaný na urologii pro karcinom prostaty, od roku 2004 je na terapii antiandrogeny a LHRH, hladina PSA je nízká. Na naše pracoviště byl přijat pro asi čtyři měsíce se zhoršující bolesti hrudního koše, před několika týdny utrpěl frakturu žebra při sedání, dále frakturu levého klíčku, opakovaně byl vyšetřován na ortopedii, při laboratorních odběrech mu byla zjištěna hyperkalcémie.

Během hospitalizace bylo provedeno vyšetření kostní dřeně, výsledky ukázaly přítomnost 42 % patologických plazmocytů, dle flowcytometrie 32 % monoklonálních plazmocytů. V séru pozitivní imunofixace – IgG kappa 38,9 g/l, patologický poměr FLC. V době diagnózy byly pacientovi dále zjištěny tyto laboratorní parametry: krea. 132 μ mol/l, Hb 112 g/l, CRP 4, CB 108 g/l, albumin 38 g. Vše výše uvedené bylo uzavřeno jako symptomatický mnohočetný myelom DS IIIA, ISS I – 6/2006.

První linie léčby

Jako první linie léčby byla zahájena chemoterapie v režimu VAD (cyklofosamid–doxorubicin–dexametazon). Po podání čtvrtého cyklu chemoterapie byl zahájen mobilizační cyklus chemoterapie v režimu HD cyklofosamid, 18. prosince 2006 proběhl sběr periferních kmenových buněk, celková výtěžnost vykazovala 3,32 CD 34+ \times 106/kg.

Následně proběhlo podání vysokodávkované chemoterapie HD Melfalan s následnou podporou autologními kmenovými buňkami, den 0 byl datován k 31. lednu 2007. Posttransplantační období bylo komplikováno lehkou mukosítidou bez nutnosti parenterální výživy. Po veškeré výše uvedené léčbě pacient dosáhl VGPR, následovalo pouze ambulantní sledování v intervalech 1 \times měsíčně.

Druhá linie léčby

V roce 2010 se objevil relaps onemocnění (45. měsíc po TX), laboratorní hodnoty byly následující: krevní obraz a ZBV bez zásadní patologie, ale nově záchyt M-Ig 7,3 g/l v séru, MR nově ukázala patologický signál z kostní dřeně obratle. Pacient byl paralelně léčen pro karcinom prostaty terapií Casodex. Klinicky se u něj objevují pouze potíže v podobě

bolesti zad (VAS 3), jinak je bez teplot, nehubne – performance status je ECOG 1. Terapie relapsu v rámci protokolu CVD senior (cyklofosfamif–Velcade–dexametazon) byla zahájena 22. října 2010. Léčbu komplikovala škytavka v souvislosti s dexametazonem, proto došlo ke změně léčebného režimu na CVP junior (cyklofosfamid–Velcade–prednison). Po druhém cyklu byl pacient hospitalizován pro febrilní neutropenii, substituce ERY a TAD, aplikace G-CSF, empirická ATB terapie s dobrým efektem. Celkem jsme aplikovali osm cyklů, poslední aplikace proběhla 8. července 2011. Efekt léčebné odpovědi hodnocen jako CR. Jako komplikace po Velcade based režimu přetrvává pouze periferní neuropatie grade 2.

Dále pacient pravidelně navštěvoval naši myelomovou ambulanci, kde byla opakovaně kontrolována hodnota M-Ig, ta byla bez vývoje. Ambulantně došlo k úpravě analgoterapie. Přešetření PET/CT provedené v květnu 2015 ukázalo vysokou aktivitu osteofytu Th6/7 – vs v rámci degenerativních změn.

Třetí linie léčby

Při ambulantní kontrole v září 2016 byl patrný náznak elevace M-Ig 4 g/l, v říjnu 2016 8 g/l, FLC bylo v normě. Na rentgenu skeletu se jevily pouze degenerativní změny. Proto byly v lednu 2017 doplněno vyšetření PET/CT, kde byla nově zaznamenána difuzní aktivita a ložiskové postižení. Klinicky byl pacient stále ECOG 1, pouze trpí bolestmi zad, nehubne, celkově je soběstačný. Zahájena terapie prvního relapsu po CVD based režimu, nyní v režimu RP (Revlimid–prednison), za obvyklé podpůrné medikace. Od druhého cyklu RP byl do medikace přidán ixazomib (4 mg – den 1., 8., 15.). Během podání sedmého cyklu chemoterapie pokles M-Ig (2 g/l), hodnoceno jako PR. Po desátém cyklu se rozvinul otok LDK, následně dle UZ duplexu byla diagnostikována hluboká žilní trombóza, zahájena terapeutická dávka LMWH s následnou úpravou stavu.

Od dvacátého cyklu bylo nutné snížit dávku Revlimidu z 25 mg na 10 mg kvůli leukopenii.

V březnu 2019 byly hodnoty M-Ig již na 0 g/l, což bylo hodnoceno jako VGPR. Po podání dvacátého čtvrtého cyklu léčby v červnu 2019 pacient podstoupil operaci bowen keratózy pod pravým víčkem. Další podání léčby bylo pozastaveno do úplného zhojení operační rány. Dále ale následovaly další komplikace: v srpnu 2019 pacient navštívil v zahraničí saunu, kde zkolaboval a byl resuscitován, došlo k přehřátí a poté i k těžké iontové dysbalanci a četným popáleninám DKK. Po návratu do ČR následovala léčba

popálenin v ambulantním režimu. Laboratorně nicméně trvá VGPR, M-Ig je na hodnotě 0 g/l, a proto bylo po kolektivní rozvaze podání další chemoterapie přerušeno. Pacient není rezistentní na aplikovanou léčbu, ale vzhledem k četným komplikacím není t. č. indikováno pokračování v léčbě.

Shrnutí

Nadále po provedené terapii trvá dobrá kvalita života, pacient je plně soběstačný. Navštěvuje svůj hasičský sbor, dle poslední dostupné informace laboratorně trvá remise onemocnění (říjen 2020). Cítí se celkem dobře, trvá neuropatie DKK, má naslouchátko, se kterým lépe slyší, jinak je vše stabilní, aktivně tráví čas s vnoučaty, trvá ECOG 1.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje zajímavý případ pacienta s nádorovou duplicitou, během terapie mnohočetného myelomu běžela i léčba karcinomu prostaty. Celkové přežití pacienta od doby diagnózy je již čtrnáct let, po celou dobu léčby celkový stav pacienta přetrvával jako ECOG 1. V rámci chemoterapie v režimu IRp (ixazomib–Revlimid–prednison) bylo podáno celkem 24 cyklů, vše probíhalo v ambulantním režimu bez větších omezení pro pacienta.

Autor: MUDr. Ivanna Boichuk

Smutný případ pacienta s myelomem

Anamnéza

57letý pacient (rok narození 1959) byl na naši kliniku přeložen z jiného zdravotnického zařízení pro suspektní nově diagnostikovaný mnohočetný myelom. Pacient byl jinak bez zásadních komorbidit, léčen pouze pro arteriální hypertenzi. Pracoval jako řidič autobusu. Rodinná anamnéza byla nevýznamná. Od dubna 2016 byl došetřován pro bolesti zad – beder, bez iradiace, bez oslabení síly. Jiné obtíže neměl. Teploty, hubnutí či noční pocení negoval. Rýmu ani kašel neměl, bez známek krvácení, bez bolestí na hrudi a dušnosti, bez jiné neurologické symptomatologie. Při příjmu byla kvůli bolesti omezena pohyblivost – ECOG 2.

Stanovení diagnózy

Diagnóza mnohočetného myelomu byla potvrzena provedenými vyšetřeními – v krevním obraze hemoglobin 105,0 g/l, trombocyty 394,0 109/l, neutrofilů (absolutní 5,79 109/l), ZBV: B2M 2,60 mg/l, s fix. Ig IgG lambda, FLC kappa 1,51 mg/l, FLC lambda 116,93 mg/l, S-denzi 49,9 g/l, CB 115 g/l, v kostní dřeni – 24% patologických plazmocytů. Vstupně nebylo nutno provést plazmaferézu.

První linie léčby

Byla zahájena prefáze kortikoidy a následně byl dne 2. 6. 2016 za souhlasu pacienta zahájen 1. cyklus VTD (Velcade, talidomid a dexametazon). V rámci základního stagingu byla zjištěna patologická fraktura páteře v oblasti L1, L3, jež byla řešena konzervativně, vertikalizace byla možná v Jewettově ortéze. Pro výrazný algický syndrom byla nastavována analgoterapie, zahájena byla také terapie bisfosfonáty.

Po podání prvního cyklu chemoterapie byla pozorována elevace CB (vstupně 115, při kontrole 123 g/l), což bylo hodnoceno jako progresse a do medikace byl přidán cyklofosamid. Navzdory tomu byla i následně pozorována elevace CB a zhoršily se bolesti bederní páteře.

Léčba druhé linie

V léčebném plánu následovala další změna terapeutického režimu, 14. 7. 2016 byla zahájena léčba Revlimidem + dexametazonem. V rámci došetření zhoršení bolesti

bylo doplněno vyšetření MR bederní páteře, následně konkomitantně proběhla i analgetická radioterapie na Th11–L3 v celkové dávce 25 Gy – s efektem zmírnění bolesti. Pro srovnání vývoje uvádíme hodnoty monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig):

30. 05. 2016 – M-Ig 49,9 g/l – start léčby přípravkem Velcade,

29. 09. 2016 – M-Ig 40,4 g/l – po 3. cyklu Revlimidu,

25. 10. 2016 – M-Ig 38,6 g/l – efekt postindukčně SD.

Vzhledem k této léčebné odpovědi byl pacient hospitalizován k podání mobilizační chemoterapie v režimu s cyklofosfamidem, dále následoval sběr PBSCT s dostatečnou výtěžností, odebráno bylo celkem $12,02 \times 10^6$ CD34+ bb/kg.

Ve věku 57 let v prosinci 2016 pacient podstoupil 1. vysokodávkovou chemoterapii melfalanem (200 mg/m²) s následnou autologní transplantací buněk krvetvorby. Potransplantační období proběhlo bez zásadních komplikací.

Následovaly pravidelné ambulantní kontroly. V rámci přešetření aktivity základního onemocnění bylo 2/2017 provedeno PET/CT: bez detekce ložisek FDG avidní maligní tkáně.

Šest měsíců po transplantaci trvala stabilní odpověď (SD), v kostní dřeni infiltrace vůbec nepoklesla (20 % plazmocytů), dle flowcytometrie vzorek kostní dřene s nálezem vyššího zastoupení mladších forem B-lymfocytů, množství plazmocytů až do 16 % a jedná se o patologický PC fenotyp CD19-CD56+CD81+CD27het+.

Další linie léčby

Vzhledem k výše uvedené informaci bylo od 12. 5. 2017 indikováno zahájení léčby IRD: Revlimid 25 mg cps 1–0–0 den 1–21, ixazomib 4 mg (Ninlaro) den 1, den 8 a den 15, dexametozon 20 mg cps každý pátek a úterý.

V době zahájení léčby byl klinický stav pacient dobrý (ECOG 1), užíval léky na bolest a svoji chronickou medikaci. Podání 4. cyklu chemoterapie bylo kvůli infekčním komplikacím o týden odloženo. Dále pokračoval v zavedeném léčebném režimu. V průběhu 6. cyklu byl pacient hospitalizován pro febrilní neutropenii. V úvodu byla jednorázově podána podpora růstovými faktory, substituce imunoglobulinu. Vzhledem k opakovaným infekčním komplikacím jsme přistoupili k redukci dávky Revlimidu na 10 mg z původních 25 mg.

V prosinci 2018 pacient udává zhoršení bolesti bederní páteře, bylo provedeno neurologické konzilium s nálezem lumbagií s iritací dermatomů L4–S1 a suspektní radikulopatií L5. Bylo provedeno MRI vyšetření s nálezem suspektní nové fraktury L5 v terénu prořídilého skeletu, bez útlaku míšních kořenů či míchy, bez jednoznačných ložisek zobrazeného skeletu a bez jednoznačné detekce extraoseální propagace myelomu. Navýšení analgoterapie přineslo dobrý efekt. Celkově jsme podali 17 cyklů chemoterapie v režimu IRD – léčebná odpověď byla hodnocena jako PR, poslední cyklus byl aplikován 2/2019.

V březnu 2019 byl laboratorně zachycen M-Ig, elevace FLC – stav nemoci byl hodnocen jako progrese. Dále byla zahájena další linie léčby, jejíž součástí byl daratumumab, melflufen a dexametazon. V dubnu 2020 byl pacient opět hospitalizován pro celkové zhoršení stavu při progresi základního onemocnění (elevace M-Ig, FLC, CB) a pneumonii. V průběhu hospitalizace bylo zjištěno extramedulární ložisko, onemocnění progreduje. Po kolektivní rozvaze byla specifická onkologická léčba ukončena.

Závěr

Kazuistika popisuje pacienta s mnohočetným myelomem, který byl v době diagnózy bez zásadních komorbidit, ale během prvního cyklu chemoterapie již bez většího efektu, proto byl zvolen revlimidový režim – nejlepší dosažená léčebná odpověď byla SD. Následně proběhla auto-PBSC. Během další linie léčby (RID) se pacient pohyboval v rozmezí mezi ECOG 1 a 2, pouze jednou byl hospitalizován pro infekční komplikaci a kvalita života byla dobrá. Následovala nicméně opět progrese onemocnění, která už s sebou nesla četnější komplikaci. Již od samého začátku onemocnění jsme pozorovali podivné chování této choroby, bohužel s letálními výsledky.

Autor: MUDr. Ivanna Boichuk

Léčba mladé pacientky s původně rezistentním onemocněním

Anamnéza

Pacientkou je žena narozená v roce 1967, která byla do naší ambulance odeslána praktickým lékařem k dalšímu došetření. Pacientka udává již několik měsíců trvající bolesti bederní páteře, ubývání tělesné hmotnosti – za posledních 6 měsíců zhubla bez dietních opatření o 15 kg. Cestou PL byla zjištěna mnohočetná sklerotická ložiska skeletu, renální insuficience (krea. 140 $\mu\text{mol/l}$), dále též přítomna elevace CB.

Anamnesticky pacientka pochází z velké rodiny – má 11 sourozenců, jeden bratr byl léčen pro karcinom močového měchýře, matka zemřela v 65 letech na rakovinu plic, otec v 60 letech na plicní embolii. Sama má 4 děti, jeden syn má revmatologické onemocnění. Pracuje v oblasti pěstounské péče. Dále je pacientka léčena pro chronickou obstrukční plicní nemoc, jinak bez zásadních komorbidit.

Stanovení diagnózy

V naší ambulanci byla potvrzena diagnóza symptomatického mnohočetného myelomu, IgG lambda, klin. st. IIIA DS, ISS III 12/2018.

V krevním obraze je přítomna anémie – Hb 115 g/l, dále v biochemickém rozboru krea. 138 $\mu\text{mol/l}$, Ca 2,75 mmol/l, CB 110 g/l, albumin 30 g/l, patologický poměr FLC, přítomnost M-Ig 56 g/l, B2M 4,05 mg/l, v kostní dřeni přítomno 32 % patolog. plazmocytů. Dle rtg. skeletu mnohočetné difúzní osteolytické postižení skeletu. Vstupně pacientka ECOG 2, je omezena hlavně pro bolest.

První linie léčby

Byla zahájena terapie 1. linie režimem VTD (Velcade–talidomid–dexametazon), celkem byly podány 4 cykly, poslední v dubnu 2019. Efekt léčby byl hodnocen jako CR, což potvrdilo i PET/CT vyšetření. V režimu přípravkem Velcade se rozvinula neuropatie DKK grade 1, a ve spolupráci s neurologem byla proto nasazena terapie.

Dále následovala mobilizační chemoterapie v režimu cyklofosamid se sběrem PBSC. V rámci předtransplantačních vyšetření byla zjištěna obstrukční středně těžká porucha.

Vzhledem k aktivitě nemoci a komorbiditám (CHOPN) byl melfalan redukován na

100 mg/m². První autologní transplantace PBSC proběhla 18. července 2019 – komplikována pouze mukosítidou horního GIT, po symptomatické terapii nastalo zlepšení.

I po transplantaci byla hodnota M-Ig 28 g/l, proto efekt nelze hodnotit jako PR. Po kolektivní rozvaze jsme přistoupili k tandemové transplantaci PBSC, z důvodu komorbidit s redukováným přípravným režimem. Byla zahájena druhá transplantace PBSC, dnem 0 byl 5. prosinec 2019, s efektem SD/PD. (Hodnota M-Ig v lednu 2020 [po 2. ASCT] byla 24,4 g/l, v březnu 2020 vykazoval M-Ig hodnoty 23,6 g/l – onemocnění bylo zhodnoceno jako rezistentní).

Při vyšetření kostní dřeně byla v myelogramu zachycena trilineární hematopoéza se zmnožením abnorm. plazmocytů (9 %). Dle cytogenetického vyšetření: t(4;14) 81 % buněk + další komplexní změny. Kontrolní rtg. skeletu byl bez nového ložiskového postižení.

Druhá linie léčby

Vzhledem k tomu bylo rozhodnuto o nasazení 2. linie léčby v režimu IRD (Ninlaro 4 mg 1× denně 1., 8. a 15. den, Revlimid 25 mg 1–0–0 na 21 dní, dexametazon 20 mg 2× týdně trvale), léčba byla zahájena 1. dubna 2020. V době zahájení léčby měla pacientka performance status ECOG 1 s občasnými bolestmi DKK.

Již po pátém cyklu zavedeného režimu lze hodnotit léčebnou odpověď jako PR – vstupní M-Ig při startu IRD z dubna 2020 měl hodnotu 29,6 g/l, nyní 13,8 g/l. Při podání tohoto léčebného režimu je nutno 1× měsíčně aplikovat Lonquex.

Závěr

Pacientka nadále navštěvuje jednou měsíčně naši ambulanci, péči o svoji rodinu zvládá.

I když se na začátku chovalo onemocnění poměrně agresivně, po 1. linii léčby bylo dosaženo pouze SD a onemocnění bylo hodnoceno jako rezistentní, na zavedené léčbě 2. linie již po pátém cyklu chemoterapie bylo dosaženo PR. Pacientka zatím zvládá aplikaci chemoterapie bez větších infekčních komplikací. Ambulantní kontroly 1× měsíčně jsou naprosto vyhovující. Přetrvává neuropatie DKK, performance status je ECOG 0.

Autor: MUDr. Ivanna Boichuk

Není myelom jako myelom, i když na začátku to vypadalo velice nadějně

Anamnéza

Pacient (ročník narození 1956) byl odeslán k dalšímu došetření do naší ambulance, původně byl vyšetřován praktickým lékařem pro vysokou sedimentaci. Subjektivně pacient udává, že zhubl asi 2–3 kg během posledních 3 měsíců. Jinak nyní výrazné zdravotní obtíže nemá, teploty nebyly, bolest kostí neguje. Rodinná anamnéza je nevýznamná, muž pracuje jako automechanik. Pacient je léčen s hypertenzí, jinak dosud nebyl vážněji nemocen.

Stanovení diagnózy

Výsledky vyšetření z prosince 2010: Rtg. skeletu – jsou patrný mírně pokročilé degenerativní změny páteře, bez detekce ložiskových změn charakteru osteolýzy na zobrazeném skeletu.

Trepanobioptické (TB) vyšetření kostní dřeně ukazuje úsekovitě lehce přes 10 % klonálních plazmatických buněk, již je tedy naplněno diagnostické kritérium pro mnohočetný myelom; dle myelogramu 4,8 % plazmatických buněk. V krevním obraze: leu. 7,8, Hb 127, tromb. 209, biochemismus s normálními hodnotami urey, kreatininu, Ca, KM 557, GGT 3,37, CB 88, alb. 43 g/l, B2M 2,64, IgG 27, IgA 0,67, IgM 0,28. V séru přítomen M-Ig IgG kappa, denzitometrie 26 g/l, v moči M-Ig 0,02. Vše výše uvedené uzavřeno jako mnohočetný myelom, diagnóza byla stanovena na základě TB z 1. 12. 2010: asymptomatický, nenaplněna kritéria CRAB, klinické stadium IA dle DS, klinické stadium I dle ISS. Z hematologického hlediska byla indikována observace, kontroly à 2 měsíce, t. č. nebylo indikováno zahájení chemoterapie. Pacient pravidelně docházel na ambulantní kontroly, byla kontrolována hladina M-Ig, FLC.

V dubnu roku 2014 si pacient začal stěžovat na bolesti zad a námahovou dušnost – vyloučena byla plicní embolie, dále byla doplněna koronarografie, kde byly popsány nevýznamné aterosklerotické změny v hlavních větvích. Po provedení všech dostupných vyšetření dle konzilia byla kardiologická příčina bolestí na hrudi nepravděpodobná, nicméně vzhledem k potížím pacienta a zcela fyziologickým nálezům na dalších vyšetřeních bylo toto uzavřeno jako ICHS a byla zavedena cílená terapie.

Dále byla laboratorně pozorována také elevace FLC (kappa 2 364,00 mg/l, lambda

1,57, poměr 1 502,29). PET/CT vyšetření neukázalo osteolytická ložiska ve vyšetřeném úseku skeletu, FDG se zvýšeně akumulovalo ve sternu, v obratli Th8 a v os sacrum. Onemocnění bylo v tomto okamžiku hodnoceno jako symptomatický mnohočetný myelom.

První linie léčby

V červnu 2014 byl se souhlasem pacienta zahájen chemoterapeutický režim CVD (cyklofosamid, Velcade, dexametazon). V době zahájení léčby byl u pacienta výkonnostní stav hodnocen jako ECOG 2, omezovala jej námahová dušnost. Laboratorně M-Ig 14 g/l, po 2. cyklech chemoterapie bylo dosaženo PR.

Aplikace chemoterapie byla komplikována rozvojem polyneuropatie dolních končetin. Celkem byly podány čtyři cykly CVD, dále proběhla mobilizace a separace periferních buněk krvetvorby (PBSC). První auto-PBSC proběhla v listopadu 2014. Následně byla dokumentována regrese metabolické aktivity, ale zůstalo reziduum v kosti křížové. Proto byla indikována další léčba.

Druhá linie léčby

Druhá linie léčby, tedy druhá záchranná auto-PBSC + radioterapie na oblast os sacrum, byla zahájena v dubnu 2015.

PET/CT z 27. 2. 2018 bylo bez ložisek FDG avidní tkáně, hodnoty M-Ig a FLC bez dalšího vývoje.

V prosinci 2018 byl pacient pro bolesti na hrudi hospitalizován, bylo provedeno PCI a zavedeny 2 stenty do RIA pro stenózy 70 a 80 %. Nově byla zjištěna také fibrilace síní, jinak byl pacient zcela bez potíží.

Při následujících ambulantních kontrolách byla zjištěna asymptomatická progrese myelomu s pomalým vzestupem FLC. V květnu byly hodnoty FLC kappa 1 143, lambda 10,09, denzitometrie 15,8 g/l. Kontrolní rtg. skeletu nevykázal žádná nová osteolytická ložiska, laboratorně byl pacient bez známek anémie či hyperkalcémie, také bez známek hyperperviskózního syndromu. Byla indikována další léčba.

Další linie léčby

V rámci volby terapeutického režimu byl zvolen cyklus IRD (Revlimid 25 mg cps. 1–0–0 na 21 dní, Ninlaro 4 mg tbl 1x ve dnech 1, 8, 15, dexametazon 40 mg 1x za týden),

zahájen byl v květnu 2019. Během podání prvního cyklu pacient udával, že mu bylo velmi špatně, zadýchával se i při minimální práci. Proto jsme od druhého cyklu CHT zredukovali Revlimid na 10 mg, po provedené redukci toleroval léčbu bez potíží. Po 5. cyklu léčby byla nutná hospitalizace pro bronchopneumonii, po zaléčení infekce jsme pokračovali v podávání léčby.

Závěr

Dle dokumentace již pacient zahájil 11. cyklus léčby, pro trombocytopenii je nutné dávku Revlimidu opět redukovat na 5 mg, ale jinak je chemoterapie podávána bez větších komplikací a omezení pro pacienta. Laboratorně trvá PR. Při poslední ambulantní kontrole pacient hodnocen jako ECOG 0.

Autor: MUDr. Ivanna Boichuk

Když medicína umí dělat zázraky

Anamnéza a diagnóza

Pacientem je 47letý muž (rok nar. 1968), který byl v prosinci 2015 bez zásadních komorbidit přeložen z jiného zdravotnického zařízení s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem k došetření a terapii. Pacient již od září 2015 trpěl bolestmi pravé kyčle. V listopadu pocítil náhlou difuzní bolest páteře spojenou s poruchou mobility, přibližně od 20. 11. 2015 nedokáže ani chodit. Jinak obtíže nemá, dýchá se mu dobře, je bez bolesti na hrudi, teplotu ani jiné známky infekce nepozoroval, kašel není, močení a stolice v normě, chuť k jídlu má, hmotnost je stabilní. Dle rodinné anamnézy zemřel otec ve 32 letech na rakovinu hrtanu, jinak bez pozoruhodnosti. Pán pracoval na pile, občas zvedal těžká břemena.

Vstupně známky hyperviskózního syndromu dle očního vyšetření, mírná hyperkalcémie (2,85 mmol/l), byla zahájena hydratační léčba a dvakrát provedena plazmaferéza. CT vyšetření ukázalo měkkotkáňový infiltrát o velikosti 7 cm v oblasti lopaty kyčelní vpravo. Výsledky rtg. skeletu byly následující: lebka – několik projasnění při koronálním švu v PA projekci, největší vel. 10 mm vlevo, hrudní páteř – stav po vícečetných kompresích obr. těl, Th7, 8, 10, 11, 12, lehce prohloubená horní krycí plotna Th4 – rovněž v. s. po kompresi. Bederní páteř – stav po kompresích L1 a L3. Drobně ložiskové projasnění skeletu.

Ortopedem doporučena stabilizace páteře Jewettovou ortézou. Dále byla v průběhu hospitalizace nastavována analgetická terapie a postupná vertikalizace pacienta. 7. 12. a 9. 12. byly provedeny radioterapie na oblast pravé kyčelní kosti, aplikováno 2x 4 Gy.

Vstupně-základní onemocnění bylo definováno jako symptomatický mnohočetný myelom IgG kappa, KS IIIA dle DS a II dle ISS, 1x extramedulární složka.

První linie léčby

9. 12. 2015 byla zahájena chemoterapie v režimu Velcade–dexametazon–talidomid, došlo k aplikaci celkem 7 cyklů, posledního 8. 6. 2016 – efekt PR. Již během podání 2. cyklu VTD zlepšení celkové kondice pacienta, pohyb s dopomocí jedné berle. Aplikace indukční chemoterapie byla komplikována bronchitidou, léčba si nevyžádala hospitalizaci.

Dále proběhlo plánované podání první vysokodávkované chemoterapie melfalanem s autologní transplantací krvetvorných buněk. Chemoterapie byla podána za zvyklé podpůrné medikace, převod štěpu se uskutečnil 19. 8. 2016 a byl bez komplikací.

Laboratorně při srovnání M-Ig v séru vstupně: 37 g/l, 8/2016 4 g/l – PR postindukčně, 9/2016 – 3,1 g/l – VGPR.

Druhá linie léčby

Následovaly ambulantní kontroly a v lednu 2018 si pacient začal stěžovat na bolesti bederní páteře. Bylo tedy doplněno PET/CT s následujícím závěrem: progresse – zvýšení metabolismu FDG ve všech lézích Th a L obratlů, není patrné extramedulární ložisko. Laboratorně též přítomný narůst M-Ig – vše výše uvedené hodnoceno jako PD.

Bylo zahájeno podávání léčebné kombinace daratumumab–melflufen–dexametazon. Podání terapie komplikovala těžká pneumonie, která si vyžádala několikátýdenní hospitalizaci. Uvedená léčba byla podávána v průběhu šesti měsíců, laboratorně známky progresse – elevace M-Ig. Onemocnění bylo hodnoceno jako rezistentní.

Třetí linie léčby

4. 11. 2019 byla zahájena terapie druhé progresse, zvolen režim IRD: ixazomib–revlimid–dexametazon v následujícím dávkování: revlimid 25 mg cps 1–0–0 den 1., Ninlaro (ixazomib) 4 mg den 1., den 8., den 15., dexametazon 20 mg cps 1–0–0 každé pondělí a pátek.

V době zahájení léčby byl pacientův performance status dle škály ECOG 1, omezovala jej pouze bolest při základním onemocnění.

Hodnoty M-Ig vstupně před IRD: 22,9 g/l dne 4. 11. 2019, z 30. 1. 2020 MIG 5,8 g/l – pokles byl patrný již po 4. cyklu léčby. Od 5. cyklu léčby 1× měsíčně byl aplikován lipegfilgrastim (Lonquex). Od 10. cyklu je nutné kvůli trombocytopenii redukovat dávku revlimidu na 10 mg – nejnižší hodnota Trc 55.109/l, po redukcí byly trombocyty na 153.109/l (150–400).

Laboratorně se stále ukazuje nízká hladina M-Ig, což odpovídá PR.

Závěr

Aktuálně probíhá podání 16. cyklu léčby a klinický pacient je bez větších potíží. Už není

nutno využívat opiátovou analgoterapii. Zatím je muž v průběhu léčby bez infekčních komplikací.

Jedná se o terapii pacienta v mladém věku, který byl v době diagnózy imobilní, ale po podání již první linie léčby a nastavení rehabilitace došlo ke zlepšení celkového stavu pacienta, bylo dosaženo VGPR a tento efekt léčby trval téměř dva roky. Další progresse byla potvrzena pomocí PET/CT, terapie zvolenou kombinací však měla efekt pouze šest měsíců. Po zahájení léčby IRD byl pacient v dobrém klinickém stavu, laboratorně již skoro dva roky trvá PR.

Autor: MUDr. Ivanna Boichuk



AKADEMIE PRO SESTRY: PÉČE O PACIENTY S HEMOFILIÍ

Nové možnosti vzdělávání pro vaše zdravotní sestry

Více informací na
www.jetovkrvi.cz

Odborný garant projektu

uhkt

Centrum pro krevbazu a hemostázu

Odborný garant přednášek



Partner projektu



CHEFFKHCZHEV038



Vzdělávací portál . . .
České lékařské komory

www.vzdelavanilekaru.cz

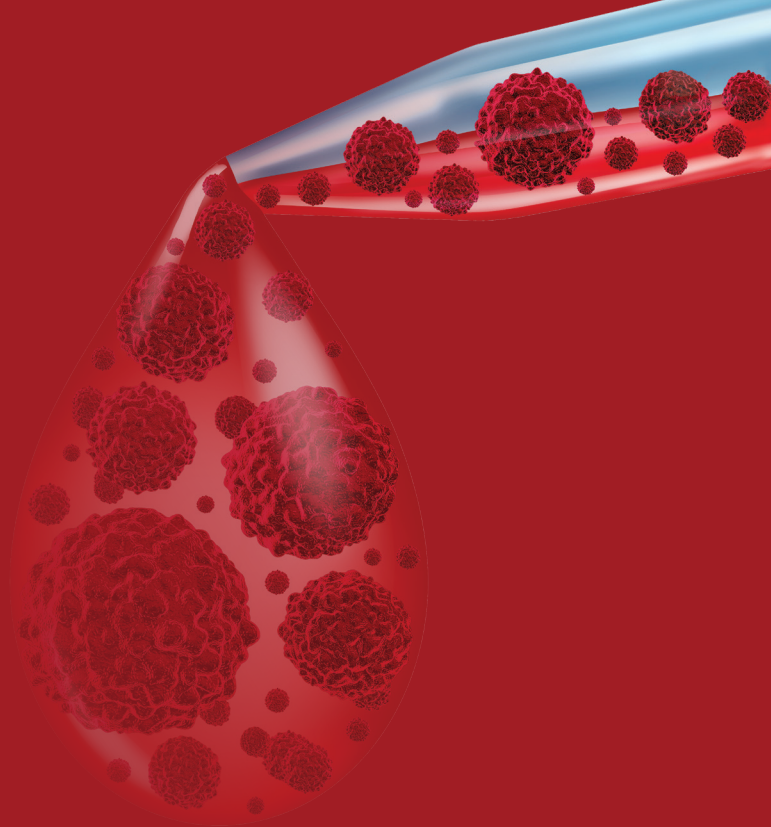
Vzdělávání lékařů na jednom místě



HEMAcademy

www.hemacademy.cz

Digitální kongresy, semináře, školení a e-learningy
z oblasti hematologiena jednom místě.



TME solutions s.r.o.