

VIII. Národní Workshop Mnohočetného Myelomu

Mikulov 24.04.2010

MGUS – později mnohočetný myelom s
tvorbou pouze Bence Jonesovy bílkoviny
rezistentní na režim BDD a CTD

Zdeněk Adam

Interní hematologicko-onkologická klinika
BRNO



Pacient nar. 1928

- **První vyšetření 28. 2. 2001**
- Urea 7,9, kreatinin 151
- V moči 0,5 g/l volných řetězců
- Myelogram: 4 % plazmocytů
- Rtg skeletu bez osteolýzy
- Závěr: MGUS s tvorbou volných lehkých řetězců a hraničně zvýšeným kreatininem.
- ***Příčina zvýšeného kreatininu?***

Pacient nar. 1928

2002 biopsie ledviny – neprokázala poškození ledviny monoklonálním Ig.

Znamená negativní biopsie ledviny vyloučení podílu lehkých řetězců na nefropatii?

Lehké řetězce způsobují velmi četné histologické formy poškození ledviny, klasickou podobou jsou odlitkové válce a depozita ve formě amyloidu anebo amorfních hmot – existují však i poškození morfologicky připomínající glomerulonefritidu a jiná, negativní biopsie dle mého soudu nevyklučuje zcela podíl M-IG na nefropatii.

Optimální by bylo druhé čtení všech biopsií ledvin u gamapatií v jedné referenční laboratoři pro celou ČR.

Pacient nar. 1928

- **květen 2003**
- kreatinin 159, v moči 0,58 g/l M-Ig
- Kontrolní histologie kostní dřeně 15 % plazmocytů, MR a rtg skeletu negativní nález.

Takže mírný nárůst počtu plazmocytů v průběhu 2 let sledování

Pacient nar. 1928

- **5.12.2006**
- Kreatinin 256, v moči 0,46 g/l M-IG
- Rtg skeletu: komprese Th4
- Myelogram 11% plazmocyťů

Uzavřeno jako MM symptomatický s produkcí lehkých řetězců – při progresi MM se zhoršila i funkce ledvin, asi zde bude kauzální souvislost.

- **5. 12. 2006** start chemoterapie **BDD**, ukončena v **květnu 2007** - s následujícími výsledky: v moči 0,37 g/l M-IG, kreatinin 193
- **Závěr: ani hematologická ani orgánová léčebná odpověď.**

Pacient nar. 1928

- září 2008
- V moči M-IG 2,40 g/l, kreatinin 178 Urea 9
- Pro progresi – mimo jiné vzestup M-Ig v moči obnovena chemoterapie - CTD

Pacient nar. 1928

- **Květen 2009**
- poslední VIII. Cyklus CTD
- MIG v moči 1,25 g/l, kreatinin 195
- signifikantní léčebná odpověď, redukce monoklonálního Ig nebyla dosažena

Pacient nar. 1928

- **5.11.2009 start RAD senior** s Revlimidem 10 mg denně
- Kreatinin 203, M-IG v moči 0.83 g/24h **kappa/S 4500 mg/l**, lambda 9.92 mg/l,
- 5.1.- Hodnota po 2. RAD senior 10 mg
- Kreatinin 191, MIG 1,0 g/24 h, **kappa/S 460**, lambda/S 16 mg/l

- 1. 4. 2010 - po 5. RAD senior modifikace 25 mg 3x týdně
MIG v moči 0,77 g/24 h **kappa/S 385**, lambda/s 13
- Kreatinin 186

Závěr 1

- 1) Gamapatie tvořící volné lehké řetězce může poškodit ledviny nezávisle na tom, zda jde o MM či jenom o MGUS. Ani biopsie ledviny nemusí přinést jednoznačnou odpověď.
- 2) Nemoc byt' biologicky pomalu probíhající, byla rezistentní na režim BDD i CTD.
- 3) Režim RAD senior po dvou cyklech v klasickém režimu vedl k rychlému poklesu volných lehkých řetězců kappa/S z 4500 na 460, zatímco další 3 cykly RAD s modifikací 3x týdně 25 mg vedly k poklesu kappa/S z 460 na 380 mg/l.

Závěr 2

Dle *in vitro* zkoušek je pro účinnost nutná denní expozice plazmocytů v účinné koncentraci Revlimidu, nebo-li **plocha pod křivkou/den** musí mít každý den náležitou hodnotu

Při dávkování 25 mg 3x týdně se možná přiblížíme hodnotou **plochy pod křivkou koncentrace/týden** hodnotě plochy pod křivkou/týden při dávkování 10 mg denně, nedosahujeme však stabilních denních koncentrací, neboli nedodržíme účinnou plochu pod křivkou/24 hodin každý den.

Je možné, že tyto rozdíly ve farmakokinetice vysvětlují, proč jsme docílili po dvou cyklech standardního dávkování 10 mg denně redukce koncentrace volných lehkých řetězců o 1 log a další 3 cykly s dávkování 25 mg 3x týdně již jsem dosáhli podstatně nižší redukce.

Revlimid



Otázka pro závěrečnou diskuzi

Při renálním selhání a současně vyšším věku a předléčenosti je redukce na 10 mg denně vhodná.

10 mg Revlimid však není,

- 1) dále používat 25 mg 3x týdně či ob den
- 2) či naopak podat vyšší dávku než se doporučuje při renálním selhání, tedy 25 mg denně a přidat NEUPOGEN?
- 3) Doporučit pacientovi půlit Revlimid a dostat se na denní dávku 12 mg ??
- 4) Je technicky možné půlit Revlimid?
Umožňuje tento postup SPC přípravku?