

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE *dnes*

SUPPLEMENTUM 1 • ZÁŘÍ • ROČNÍK 18/2012

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Jiří Masopust

Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní - Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Jiří Masopust – hlavní redaktor pro transfuzní lékařství

MUDr. Ivana Meluzínová

Hematologické a transfuzní oddělení Nemocnice Boskovice

MUDr. Martin Písačka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Vít Řeháček

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.

Transfuzní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. – hlavní redaktor pro hematologii

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Jan Haber – I. interní klinika 1. LF UK Praha a VFN

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph. D., MBA

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Prof. MUDr. Jan Trka, Ph. D.

Laboratoř molekulární genetiky Kliniky dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice Motol, Praha

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph. D.

Oddělení klinické hematologie FN, Hradec Králové

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Petr Biedermann

Transfuzní oddělení Nemocnice České Budějovice

pplk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

odd. hematologie, biochemie a krevní transfuze

Ústřední vojenské nemocnice, Praha

MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.

Krevní centrum Fakultní nemocnice, Ostrava

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Olomouc

doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Růžena Herynková

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Plzeň

MUDr. Jitka Kracíková

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice

Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Libuše Pagáčová

Autotransfuzní jednotka PLM Institutu klinické

a experimentální medicíny, Praha

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.

Transfuzní oddělení Krajské nemocnice, Liberec

MUDr. Eva Tesařová

Transfuzní oddělení a krevní banka Fakultní nemocnice, Brno

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Vladimír Koza

Transplantační oddělení Fakultní nemocnice, Plzeň-Lochotín

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Jan Starý, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice

Motol, Praha

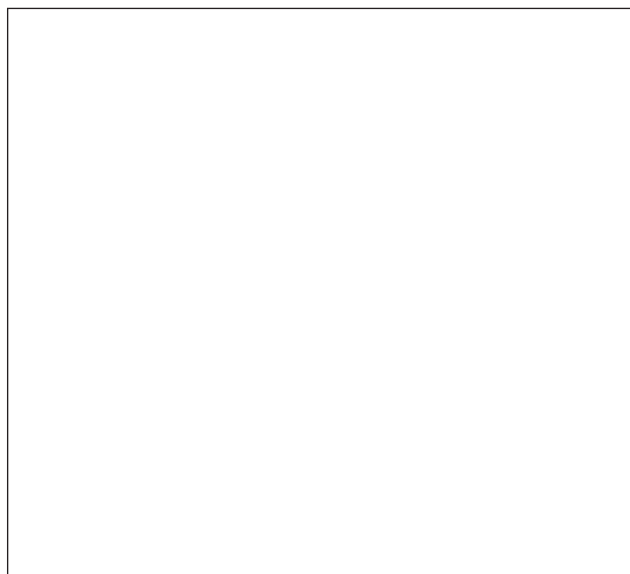
Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Interní hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice,

Brno-Bohunice



Česká hematologická
společnost ČLS JEP



Časopis *Transfuze a hematologie dnes* je v roce 2012 poskytován členům ČHS a STL
zdarma díky podpoře společnosti Janssen-Cilag



<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Jiří Masopust, **zástupce vedoucího redaktora:** doc. MUDr. E. Faber, Ph.D.

Tiskne: Tiskárna Prager-LD, s. r. o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. **Rozšiřuje:** V ČR-Nakladatelství Olympia, a. s., Praha, **do zahraničí (kromě SR):** Myris Trade s. r. o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, **v SR:** Mediaprint-Kappa Pressegrosso, a. s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 488 821, 00421/244 442 773, 00421/458 816, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází: 4krát ročně. **Předplatné:** na rok 292 Kč, SR 16,80 €, jednotlivé číslo 73 Kč, SR 4,20 €

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz. **Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:** Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz, Registrační značka MK ČR E 7391.

Rukopisy zasílejte v elektronické formě na adresy: Transfuzní tematika – jiri.masopust@mnul.cz, případný písemný kontakt: prim. MUDr. Jiří Masopust, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Transfuzní oddělení, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem; Hematologická tematika: Edgar.Faber@fnol.cz, případný písemný kontakt: doc. MUDr. Edgar Faber, CSc., Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Rukopis byl předán do výroby 2012

Zaslané příspěvky se nevracejí. **Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.**

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Milé kolegyně, vážení kolegové,

právě jste otevřeli čtvrtou reedici doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Od roku 2009 došlo k řadě změn a významnému pokroku v dlouhodobé úspěšnosti léčby. Děkujeme všem spolupracovníkům, kteří nám pomáhali při přípravě doporučení. Hematolog či hematooonkolog potřebuje jisté zjednodušení při každodenním rozhodování. Vstupní souhrnná část obsahuje klíčová doporučení a přehledné tabulky, které slouží k tomuto účelu. Těm z vás, kteří chtějí znát důvody pro daná dílčí doporučení, je plně k dispozici příslušná kapitola včetně citované literatury.

Za tři roky od minulého vydání guidelines se stala řada důležitých věcí. Je pochopitelné, že se zaměřujeme na léčbu účinnými léky. Chtěli bychom však již zde upozornit na nutnost respektování diagnostických kritérií, zápisu diagnózy a správném pojmenování onemocnění (asymptomatický nebo symptomatický mnohočetný myelom). Ten první je indikovaný k pozorování, ten druhý k léčbě. Velmi podstatné je použití správných kritérií pro hodnocení léčby. Jen tak můžeme správně vyhodnotit účinnost dané léčby. Zavedení imunofenotypové a molekulární léčebné odpovědi jsou důležitými novinkami oproti předcházejícím doporučením.

Doporučení jsou vydávána v době, kdy máme k dispozici vysoce účinné léky a léčebné postupy zásadně prodlužující život našim nemocným. Svědčí o tom řada údajů, třebaže je zjevné, že použití jednoho z účinných léků nevede k vyléčení. V doporučeních jsou uvedeny postupy, které mimo rámec schválené registrace léků, nabízí léčebné postupy optimalizující poměr mezi účinností a toxicitou léčebného režimu na základě nejnovějších vědeckých a klinických poznatků z optimalizační postregistrační fáze. Je pochopitelné, že se stávající doporučení dávkování léků často liší od dávkování v registračních studiích. Optimalizaci použití thalidomidu a bortezomibu považujeme za téměř ukončenou. Právě probíhá optimalizace použití lenalidomidu. Optimalizace je nekončící proces čekající každý nový účinný lék. Tuto skutečnost reflektují a budou reflektovat stávající i budoucí doporučení.

Cíl léčby musí být zaměřen na nemocného. Od konce roku 2011 se na základě dlouhodobých zkušeností s intenzivními režimy poprvé otevřeně mluví o možnosti vyléčení nemocných s mnohočetným myelomem. Jde o zásadní průlom v nazírání na toto nádorové onemocnění. Naopak jakýkoliv relaps či progresi onemocnění zatím nejsme schopni vyléčit, třebaže se celkové přežití významně zlepšilo a více než 30 % nemocných přežívá déle než 10 let. U nově diagnostikovaných nemocných proto doporučujeme použít maximálně možnou intenzivní léčbu s cílem dosažení dlouhodobé kompletní remise onemocnění. Vyhodnocení hloubky dosažené remise nejcitlivějšími metodami bychom co nejdříve měli zavést do běžné praxe. Cíle léčby u nemocných s pokročilým onemocněním jsou skromnější, postup je individuální. Dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4-6 měsíců může být považované za významný léčebný úspěch.

V neposlední řadě naše léčba musí být racionální a ekonomicky akceptovatelná. Není účelem guidelines řešit ekonomickou stránku léčby. Jsme si vědomi této problematiky, neboť účinné léčebné postupy dnešní doby jsou ekonomicky náročné. Bohužel naše pravidla pro pokračování léčby a délku léčby byla v minulosti převzata regulačními úřady a plátcí zdravotní péče s určitým stupněm zjednodušení. Při stávajících znalostech o moderní léčbě mnohočetného myelomu působila v neprospěch nemocných, neboť zamezovala využít maximální léčebný potenciál dostupné léčby v České republice. Nepochybně i stávající nová nastavení pravidel pro pokračování a délku léčby přispívají zásadním způsobem k racionálnímu používání účinných léků.

Již několik let dochází k zásadní kumulaci nemocných s mnohočetným myelomem na hematologických pracovištích, neboť přežívají déle. To je dobrá zpráva. Ale zvyšující se počet nemocných nemůže ošetřovat stále stejně kvalitně stejný počet lékařů a sester disponující stále stejně velkým objemem peněz na ošetření našich nemocných. Diskuze na toto téma je však již nad rámec doporučení.

Vážení kolegové, přejeme vám, abyste nová doporučení co nejužitečněji uplatnili ve své lékařské praxi ve prospěch nemocných.

Za Českou myelomovou skupinu a Slovenskou myelómovou spoločnosť

Roman Hájek
předseda CMG

Zdenka Štefaniková
předsedkyně SMS

Poděkování:

Poděkování patří zvláště Mgr. Magdaleně Horáckové za pomoc při organizování práce na guidelines a finální úpravy. Poděkování rovněž patří Bc. Ivě Buchtové, Ivetě Mareschové za kontrolu a editaci textů.

Děkujeme rovněž všem recenzentům jednotlivých kapitol.

*Tato práce byla vytvořena s podporou následujících výzkumných projektů:
LC06027, MSM0021622434, výzkumnými projekty IGA MZ ČR: NS10406, NS10408,
NT11154 a granty GAČR GAP304/10/1395 a IGA MZ ČR. NT 12215.*

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny, Myelomové sekce ČHS a Slovenské myelomové společnosti v uvedeném pořadí:

Hlavní autoři kapitol:

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.,	Ústav klinické hematologie, FN Ostrava a Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie LF MU v Brně
Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,	Interní hematologická klinika, FN a LF Brno
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.,	III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc
Doc. MUDr. Vladimír Maisnar, PhD.,	IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.,	III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc
Doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.,	I. Interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha
Doc. MUDr. Marta Krejčí, PhD.,	Interní hematologická klinika, FN a LF Brno
Prim. MUDr. Petr Kessler,	Odd. hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov
MUDr. Jiří Minařík, PhD.,	III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc
MUDr. Viera Sandecká,	Interní hematologická klinika, FN a LF Brno
MUDr. Jakub Radocha,	Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli spoluautoři uvedení v abecedním pořadí:

Spoluautoři

MUDr. Emília Flochová,	Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK MFN Martin
MUDr. Evžen Gregora,	Interní hematologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha
MUDr. Jaromír Gumulec,	Ústav klinické hematologie, FN Ostrava
MUDr. Adriana Kafková, PhD.,	Klinika Hematologie a Onkohematologie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice
Doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.,	Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie, LF MU a Institut experimentální biologie, PřF MU, Brno
Doc. MUDr. Martin Mistrík CSc.,	Klinika hematologie a transfuziologie LF UK, SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava
MUDr. Stanislav Palašthy,	NsP J. A. Reimana, Prešov
MUDr. Petr Pavlíček,	Interní hematologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha
Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.,	Oddělení klinické hematologie, FN a LF Brno
MUDr. Tomáš Píka, PhD.,	III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc
MUDr. Luděk Pour, PhD.,	Interní hematologická klinika, FN a LF Brno
Doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, PhD.,	Interní hematologická klinika, FN a LF Brno
Mgr. Lucie Řhová, PhD.,	LEHABI, Oddělení klinické hematologie, FN Brno a Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie, LF MU, Brno,
Mgr. Jan Smetana,	Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie, LF MU a Institut experimentální biologie, PřF MU, Brno
MUDr. Miroslava Schützová,	Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň
MUDr. Natália Štećová,	Klinika Hematologie a Onkohematologie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice
MUDr. Zdenka Štefániková,	Klinika hematologie a transfuziologie LF UK, SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava
MUDr. Jan Straub,	I. Interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Elena Tóthová CSc.,	Klinika Hematologie a Onkohematologie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice

OBSAH GUIDELINES 2012

Souhrn doporučení Guidelines 2012	
1. Metodické postupy tvorby doporučení	
2. Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření	
3. Vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci	
4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stadia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob	
5. Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby	
6. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu	
7. Léčebné strategie	
8. Léčba mnohočetného myelomu	
9. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk	
10. Alogenní transplantace krevetvorných buněk	
11. Udržovací a konsolidační léčba	
12. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin	
13. Vybrané oblasti z podpůrné léčby mnohočetného myelomu	
14. Komplexní podpůrná léčba - Bisfosfonáty	
15. Komplexní podpůrná léčba - Anémie	
16. Profylaxe trombotických nemocí u pacientů s mnohočetným myelomem	
17. Profylaxe infekčních komplikací	
18. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): Doporučení pro sledování a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom	

Souhrn doporučení 2012

„Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“

A. Diagnostika

Tab. 1. Iniciální algoritmus vyšetření u mnohočetného myelomu (Bird, 2011).

Skríníngové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirační biopsie a histobiopsie kostní dřeně včetně imunohistochemie a průtokové cytometrie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně a zejména FISH	Krevní obraz,	Imunohistologie a multiparametrická průtoková cytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina,	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, vyšetření glomerulární filtrace, Ca, albumin	Vit. B12 a kyselina listová (v případě makrocytózy) viskozita séra, FLC
Elektroforéza séra a moče/ 24 hod.	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LDH, CRP,	DEXA
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	Histologické vyšetření na AL amyloidózu i extramedulárních mas
Rentgenový snímek bolestivé, a/nebo suspektní oblasti skeletu	Radiografické, případně i MR vyšetření skeletu	Radiografické a MR vyšetření skeletu		Celotělová MR, CT, FDG-PET/CT, ev. MIBI skeletu

Tab. 2. Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003).

MGUS	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni ≥ 10 %	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).		V kostní dřeni jsou přítomny klonální plazmocyty a nebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně.
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem tak, jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“.
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.		Symptomatický nesekreční myelom Prokázána infiltrace kostní dřeně klonálními plazmocyty, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale přítomny známky poškození orgánů.

Tab. 3. Kritéria solitárního kostního plazmocyтому (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Pro diagnózu solitárního kostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky.
Biopsicky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.
Rentgenový snímek, MR (anebo) PET nesmí prokazovat další kostní ložiska.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4. Kritéria solitárního mimokostního plazmocyтому (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky.
Biopsicky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Rentgenový snímek, MR (anebo) PET nesmí prokazovat další kostní ložiska.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 5. Kritéria plazmocelulární leukemie (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je $\geq 2,0 \times 10^9/l$.
Plazmatické buňky tvoří $> 20\%$ všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze.
Monoklonální imunoglobulin může, ale nemusí být přítomen.

Tab. 6. **CRAB** - Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – Hyperkalcémie	Kalcium $> 2,75$ mmol/l, nebo o 0,25 nad horní hranici normálního rozmezí
R – Selhání ledvin	Kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$
A – Anémie	Hemoglobin < 100 g/l, nebo 20 g/l pod dolní hranici normálního rozmezí
B – Kostní změny	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami (většinou vyžaduje kostní denzitometrii a průkaz patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření).
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. 7. Stanovení klinického stádia mnohočetného myelomu dle *Durieho a Salmona, 1975*.

I. stádium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace Hb > 100 g/l koncentrace Ca < 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocyтому relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči < 4 g/24 hodin.	Masa TU buněk: $< 0,6 \times 10^{12}/\text{m}^2$
II. stádium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stádia.	$0,6 - 1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
III. stádium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca > 3 mmol/l pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky a/nebo zlomeninami vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	$1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
Subklasifikace:	A - kreatinin < 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/ml) B - renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$	

Tab. 8. Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom (Greipp, 2005).

Klinické stadium	Beta ₂ -mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5	≥ 35
II	< 3,5 nebo 3,5 – 5,5	< 35 a albumin ≥ 35
III	> 5,5	

Tab. 9. Panel FISH pro stanovení vysoce rizikových nemocných s mnohočetným myelomem.

Translokace t(4;14)(p16;q32)(FGFR/MMSET)
Translokace t(14;16)(q32;q23)(MAF)
Ztráta del(17)(p13)(TP53)
Zisk/amplifikace 1q21 (CKS1B)
Současná pozitivita translokace a nejméně jedné z dalších chromozomálních abnormalit definuje s velkou pravděpodobností vysoce rizikové nemocné s MM s nepříznivou prognózou

Doporučení:

- V případě přítomnosti klinických a laboratorních známek mnohočetného myelomu by měla být zajištěna kompletní škála diagnostických testů a při potvrzení diagnózy rozšíření vyšetřovacího algoritmu o vyšetření, umožňující stanovení rozsahu nemoci a stupně poškození funkce životně důležitých orgánů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Detekce chromozomových abnormalit pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) u MM patří mezi nejčastější diagnostické nástroje užívané při vyšetřování cytogenetických

změn u MM. Vstupní vyšetření má být provedeno vždy, protože přináší zásadní prognostickou informaci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Translokace t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), ztráta TP53 [del(17)(p13)] a zisk/amplifikace v oblasti 1q21 tvoří minimální panel doporučených FISH vyšetření (tzv. „high-risk panel“). Současná pozitivita translokace a nejméně jedné z dalších chromozomových abnormalit definuje s velkou pravděpodobností vysoce rizikové nemocné s MM s nepříznivou prognózou (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

B. Zápis diagnózy

Správným diagnostickým výstupem je např. následný vzorový zápis:

MGUS IgG-kappa, nízké rizikový = sledování v intervalu 12 měsíců
nebo
Asymptomatický MM IgA kappa; D-S IA, ISS 1 - léčba není indikovaná
nebo
Symptomatický MM B-J typ kappa (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska); D-S IIIB, ISS 2 = indikováno zahájení léčby.

C. Kritéria pro hodnocení léčebné účinnosti a dlouhodobé úspěšnosti léčby**Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi a dlouhodobých intervalů**

Od roku 2006 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a dlouhodobých léčebných intervalů, jehož au-

torem je IMWG. Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových guidelines pro diagnostiku a léčbu MM v ČR (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV platí pro všechny níže uvedené doporučení).

Tab.10 Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG, 2006 a 2011.

mCR « Molecular Remission »	CR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10 ⁻⁶)
iCR « Immunophenotypic Remission »	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření min. 10 ⁶ bb. při použití > 4barevné průtokové cytometrie
sCR « stringent CR »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo imunofenotypizace
CR « Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR « Very Good PR »	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR « Partial Remission »	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin a ≥ 50 % zmenšení velikosti event. plazmocyтому
MR « Minimal Remission »	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49 % zmenšení velikosti event. plazmocyтому
SD « Stable disease »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD « Progressive disease »	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu

Tab. 11 Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažení léčebné odpovědi dle IMWG, 2006.

PFS « Progression Free Survival »	Interval od zahájení léčby do progresu <i>nebo</i> úmrtí (nejen na MM).
EFS « Event Free Survival »	Závisí na definici „event“ = pro hodnocení méně vhodná, jde o dobu PFS v některých studiích, PFS je ale preferována.
TTP « Time to Progression »	Interval od zahájení léčby do progresu <i>nebo</i> úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
DFS « Disease Free Survival »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění.
DOR « Duration of Response »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresu <i>nebo</i> úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
OS « Overall Survival »	Klíčový a zásadní interval od zahájení léčby <i>nebo</i> stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí.

- Jsou stanoveny kategorie mCR, iCR, sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PG pro hodnocení léčebné odpovědi.
- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS.
- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno průběžně. Vždy však před změnou léčby a při ukončení léčby s následnými kontrolami v intervalu 1-3 měsíců.
- Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.
- Pro stanovení kompletní remise (CR) je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.
- Pro stanovení „stringent CR“ je nezbytné stanovení volných

lehkých řetězců v séru a klonality plazmocytů v kostní dřeni.

- Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps či progresi onemocnění.
- Je vhodné jasně stanovit nejméně interval TTP, tj. dobu do progresu onemocnění. Pokud tento nelze použít, je nutné stanovit interval PFS.
- U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutný monitoring pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Zásadní význam má ale i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (zvláště magnetická rezonance v kombinaci s PET-CT vyšetřením). Nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřene.

D. Hodnocení nové aktivity onemocnění

Definice:

Relaps onemocnění označujeme novou aktivitu onemocnění po léčbě u nemocných, u kterých bylo předchozí léčbou dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná je negativní imunofixace).

Progrese onemocnění znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot). Jako progresi označujeme i stav vyžadující léčbu dříve neléčené asymptomatické formy onemocnění.

Refrakterní myelom je definován jako onemocnění nereagující na léčbu nebo onemocnění progredující během 60 dnů od poslední léčby. Jako nereagující onemocnění přitom můžeme označit i stav, kdy pacient nedosáhne alespoň minimální léčebné odpovědi nebo stav, kdy dojde k progresi onemocnění při léčbě. Refrakterní myelom má dvě kategorie: **Relabující a refrakterní myelom** (léčba relapsu či progresu) nebo **primárně refrakterní** v případě primoléčby.

Hodnoty parametrů vyžadované ke stanovení relapsu či progresu MM

O progresi onemocnění hovoříme v případě **vzestupu koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty** v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně musí však jít o nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/L.**

Při hodnocení koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM ve sběru moči/24hod je za progresi onemocnění považován **25% nárůst vstupní hodnoty** v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24hod.**

Mimo nárůst koncentrace M-Ig může být progrese či relaps onemocnění stanovena i na základě vzniku nového či zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání **o více než 50 % (minimálně o 1 cm)**. O progresi onemocnění může svědčit i nově vzniklá hyperkalcémie (více než 2,65 mmol/l), pokles koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo vzestup sérové koncentrace kreatininu na více než 177 µmol/l, které nelze vysvětlit jinak než aktivitou základního onemocnění. V této souvislosti je někdy používán pojem tzv. klinického relapsu onemocnění.

U oligosekrečních, respektive nesekrečních forem MM je hodnocení obtížné. Zde můžeme nově pro sledování aktivity onemocnění využít **stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/L**. Při podezření na možný relaps nebo progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřene, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10% infiltrace kostní dřene myelomovými plazmocyty. Novou aktivitu onemocnění může zachytit rovněž celotělová magnetická rezonance nebo PET/CT, důležité pro srovnání je však mít vyšetření provedené po ukončení předchozí léčby.

E. Léčebná strategie

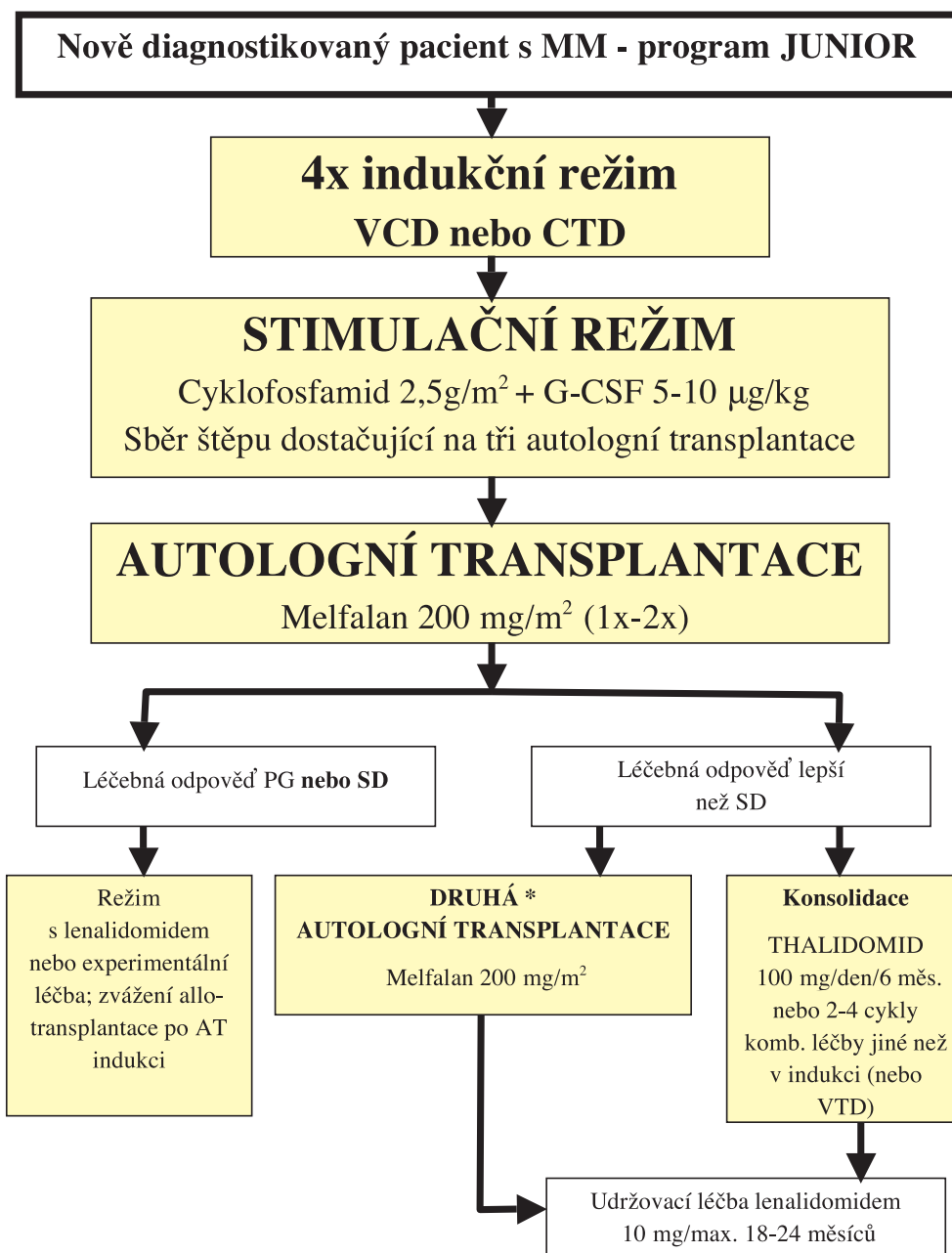
Nejdůležitější změny oproti guidelines z roku 2009 jsou následující:

- Jsou zrušena „stop rules“ (stop při CR; stop pokud není po 4 cyklech PR; stop po 8 cyklech léčby).
- Thalidomid a bortezomib jsou doporučeny používat i současně v indukční fázi onemocnění.
- Je doporučeno používat více intenzivní léčbu - sekvenční protokoly v indukční fázi onemocnění s využitím vlastní indukční léčby, myeloablativní léčby (u indikovaných nemocných) a konsolidační léčby.
- Je doporučeno použít udržovací léčbu lenalidomidem.
- Bortezomib je doporučen používat podkožně, neboť tato for-

ma aplikace snižuje četnost polyneuropatií.

- Bendamustin je další alkylační látkou, kterou má prokázanou účinnost u mnohočetného myelomu.
- Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení imunofenotypové nebo molekulární kompletní léčebné odpovědi (CR) v případě primoléčby. Optimálním cílem je dosažení dlouhodobé (déle než 3 roky) kompletní léčebné odpovědi, protože ti nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití.
- Role autologní transplantace v primoléčbě a relapsu onemocnění zůstává neměnná.
- Dávky pro seniory jsou dále modulovány tak, aby režimy by-

Tab. 12. Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let –primoléčba.



* Jak autologní transplantace, udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise - imunofenotypové nebo molekulární kompletní remise v primoléčbě.

Tab. 13 Přehled doporučených léčebných režimů

Nová Dg	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Junior	CTD, CVD, BDD, VTD	MEL 200 mg/m ² 1-2x	VTD (CTD, CVD)	R- 10 mg (T -100 mg)
Senior	VMP, MPT, CVD, CTD, VTP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTD (CTP, CVP),	R- 10 mg (T -100 mg)
První relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Junior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, VTD, RCP, RD, RP, BP	MEL 200 mg/m ² 1-2x	VTD (CTD, CVD)	–
Senior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, RAD, RP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTP (CTD, CVD)	–
2. Relaps stejně - jako první relaps bez konsolidace				

ly dobře tolerované. Mohou však být použité i dávky stejné jako u juniorů.

- Je doporučena krátkodobá (zpravidla do 6 měsíců) konsolidační léčba thalidomidem v dávce 100mg denně, pokud je tolerována, je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě. Podobně je možné zvážit konsolidaci 2-4 cykly režimu na bázi bortezomibu nebo kombinace bortezomibu a thalidomidu á 2-3 měsíce je-li cílem prohloubení léčebné

odpovědi po indukční léčbě, například dosažení kompletní remise onemocnění.

- Nemocný není zpravidla zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou thalidomidem, ledaže je nemocným zcela bez problémů tolerován. Současný stav znalostí upřednostňuje udržovací léčbu lenalidomidem. Její délka je nadále upřesňovaná z důvodu výskytu sekundárních nádorů při dlouhodobém použití lenalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

F. Léčba mnohočetného myelomu

Doporučení pro léčbu thalidomidem

- Thalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Je doporučeno používat thalidomid v běžné dávce 100 až 200 mg denně večer před spaním v indukční léčbě a 100 mg v udržovací léčbě nebo lépe krátkodobě konsolidační léčbě. Minimální dávka není stanovena. I denní dávky 25-50 mg mohou být u určitých nemocných velmi účinné (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Thalidomid může být prvním lékem volby u MM s renálním selháním, pokud není k dispozici jiný účinnější a bezpečnější lék. U nemocných s kreatininem nad 176 µmol/l má limitovaný přínos pro prodloužení doby do relapsu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací a neměl by tedy být lékem první volby u takto definovaných vysoce rizikových nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové jako profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití thalidomidu večer před spaním (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a časná zastavení léčby jsou

vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Počet cyklů doporučených v indukční fázi na základě randomizovaných studií je nejméně dvanáct a v případě dobré tolerance a absence thalidomidem indukované polyneuropatie lze u vybraných nemocných v léčbě pokračovat. V případě využití thalidomidu jako udržovací léčby v monoterapii je doporučením expertů nepoužívat thalidomid až do relapsu, ale použít maximálně roční léčbu či kratší tzv. konsolidační léčbu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Udržovací (případně konsolidační) léčba režimem s thalidomidem je účinná, ale u většiny nemocných příliš toxická. Měla by být vždy zváženou léčebnou modalitou po provedení vstupní indukční a případně myeloablativní léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu bortezomibem

- Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Kombinované režimy na bázi bortezomibu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně thalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Optimální dávka není stanovena. Dle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m² i.v. podáván v monoterapii den 1,

- 4, 8, 11 v 21denním cyklu. Stávající doporučení upřednostňují méně intenzivní režimy s prodloužením intervalu mezi dávkami a podkožní aplikace bortezomibu, které dosahují podobných léčebných výsledků se zásadním snížením nežádoucích účinků. U vysoce fragilních nemocných může být dávkování výrazně individuální (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Bortezomib má rychlý nástup léčebných účinků a vliv na reverzibilitu renálního poškození z důvodu myelomu, u kterého může být použitý bez nutnosti redukce dávky. Bortezomib je doporučen jako lék první volby u nemocných s renálním selháním (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
 - Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, a proto by měl být jedním z léků první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
 - Bortezomib nezvyšuje riziko trombembolické nemoci, spíše naopak. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem trombembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
 - Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200–400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim a antidiarhoická medikace večer a následující den ráno po aplikaci bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
 - Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, prodloužení intervalu podání nebo časné redukce dávky, případně časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
 - Počet aplikací v indukční fázi v případě dobré tolerance je 52.

Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu onemocnění. Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu Ib).
- Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávkou je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván až do relapsu onemocnění dle SPC a registračních studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předlčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. Žádný z režimů nepřekračuje doporučenou dávku výše uvedeného denního množství léku. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší síly (např. 10 a 15 mg) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Užítí nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání se standardním režimem. Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předlčenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu 4).
- Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenie může být zvládnuta v kombinaci s růstovými faktory (G-CSF), dávky lenalidomidu se modifikují nebo se léčba přerušuje. Trombocytopenie může být zvládnuta v kombinaci s transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby.

- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem VTE. LMWH (1000IU/kg) je doporučován pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Přínos při dlouhodobém podání lenalidomidu u pacientů s RRMM převyšuje rizika vzniku sekundárních primárních malignit (SPM) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Před zahájením léčby Revlimidem je potřebné vzít v úvahu riziko vzniku SPM. Na tuto skutečnost je třeba nemocného upozornit a vše s ním řádně prodiskutovat (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro léčbu bendamustinem

- Bendamustin je indikován v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu v případě přítomné neuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo alkeranu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných s clearance kreatininu 10 ml/min. není úprava dávky nutná. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- U nemocných bez renální insuficience je bendamustin indikován v kombinovaných režimech v případě rezistence na konvenční alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 1,2–3,0 mg/dl) je možné bendamustin bezpečně podávat s 30% redukcí dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Optimální dávka bendamustinu není stanovena. Dle SPC je doporučeno dávkování 120–150 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. Dávkování den 1 a 8 (případně modifikace) je doporučenou variantou v kombinovaných režimech na základě klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 65 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1–2 nové léky v indukční fázi a 1–2 AT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pacienti ve věku 65 – 75 let v dobrém celkovém stavu (*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro ten-

to postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100mg/m² podaném dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*purging*) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro alogenní transplantaci

- Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznám s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Za optimální indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných. Za optimální léčebný postup využít kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro udržovací léčbu

- Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Udržovací léčba lenalidomidem je doporučena v dávce 10mg denně [je vyžadovaná registrace léku v EU] (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Délka udržovací léčby je dnes nedořešenou otázkou, neboť ve všech studiích byla udržovací léčba doporučena až do relapsu či progresu onemocnění. Nicméně lze očekávat, že v registračním doporučení dojde z důvodu zvýšeného rizika sekundárních nádorů pravděpodobně k omezení délky podávání lenalidomidu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100 mg denně u nemocných bez delece nebo monosomie chromozomu 13, translokací t(4;14), t(14;16) a delece chromozomu 17 (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Podávání thalidomidu je doporučeno po dobu jednoho roku, nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních známých opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance a zvláště hyperkalcémie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Režimy s bortezomibem (nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Režim s thalidomidem lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Režimy s lenalidomidem (nejméně s dexametazonem) lze použít v případech kdy není vhodné podat režim s bortezomibem nebo thalidomidem. Nutno však myslet na možnost zhoršení funkce ledvin v průběhu podání lenalidomidu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Při renální insuficienci je nezbytné zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu dle jeho nefrotoxicity (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu I).
- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklý u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou symptomatického mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Podávání bisfosfonátů je doporučeno i pro nemocné s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neodkládá přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou menší projevy kostního postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo pa-

renerální formy klodronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu. Zoledronat má vliv na prodloužení celkového přežití oproti klodronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, bez randomizované studie u mnohočetného myelomu publikované in extenso (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3-4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- V případě kompletní remise, trvající déle než dva roky, je u nemocného s normální hustotou kosti a bez závažného kostního poškození možné zvážit po dohodě s nemocným ukončení léčby bisfosfonáty (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Před podáním bisfosfonátů je nutné aktivovat program prevence osteonekrózy a koordinovat tuto činnost se stomatologem a nemocným (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

Doporučení pro prevenci vzniku osteonekrózy myelomem při současné léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty

1) Doporučení pro pacienty

- Je nezbytné informovat nemocné o možnosti vzniku osteonekrózy čelisti (ONČ) při léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty.
- Před zahájením léčby je nezbytné provedení panoramatického snímku čelisti, stomatologické vyšetření s výhledem na 2-3 roky a případnou sanaci fokusů infekce, či problémových zubů.
- Vhodné je informovat nemocné o nutnosti zvýšené hygieny dutiny ústní.
- Nemocný musí být poučen, že má vždy neprodleně informovat lékaře o jakémkoliv zákroku zubaře v dutině ústní, zvláště pak stomatochirurgickém zákroku (nejčastěji vytržení zubu).
- Před každým podáním bisfosfonátu obsahující dusík se zdravotnický personál musí přesvědčit, že nemocný neměl proveden stomatologický zákrok, nebo zákrok není plánován. Lékař nebo zdravotní sestra by měli každému nemocnému před každou infuzí či předpisem bisfosfonátu obsahující dusík položit jednoduchou otázku: *“Nebyl (-a) jste u zubaře, neboli Vás některý zub?”* (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

2) Doporučení při stomatochirurgickém zákroku

- Stomatochirurgický zákrok (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (například Augmentin či Amoksilav 1g - 2 tablety 2 hodiny před samotným zákrokem a poté 2x1g á 12 hod. po dobu 10-14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1 (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné

provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní [například 3-4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány] (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Je doporučeno provedení plánovaného zákroku s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena. Ze zkušeností z našeho preventivního programu vyplývá, že dva měsíce byla doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

Doporučení pro léčbu anémie

- U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.
- Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu anémie.
- Léčebný test s preparátem stimulujícím erythropoezu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erythropoetinem vydanou Českou hematologickou společností (stupeň doporučení A úroveň důkazu Ib).
- Erythropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (stupeň doporučení A úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro profylaxi trombotických komplikací

- Nejprve je nutno stanovit souhrnné riziko trombózy na základě rizikovosti léčebného režimu, přítomnosti faktorů zvyšujících riziko a anamnézy prodělané tromboembolické příhody.
- Po stanovení stupně souhrnného rizika trombózy je pak doporučeno následující postup:

Vysoký stupeň rizika:

- Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně* (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa) nebo vyšší profylaktická dávka LMWH pro podle SPC (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa), (Clexane 40 mg Zibor 3500 j, Fragmin 5000 j, Fraxiparine u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50-69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1x denně).
- U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

Střední stupeň rizika:

- Základní opatření: LMWH ve vyšší profylaktické dávce podle SPC (viz výše) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III pro 1. linii léčby, stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV pro další linie léčby).
- Za adekvátní postup je možno považovat ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro 1. linii léčby, stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV, pro další linie léčby), zejména pokud pacient tyto léky již užívá z jiné indikace.
- U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

Nízký stupeň rizika:

- Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cviče-

ní, řádná hydratace, elastické punčochy) (stupeň doporučení C; úroveň důkazu IV).

- U pacientů se současnou indikací ASA nebo warfarinu tyto léky ponechat.
- U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.*

*Uvedené dávkování LMWH platí pro nadroparin, enoxaparin a dalteparin.

- Anamnéza prodělané tromboembolické příhody by měla být důvodem k volbě režimu s bortezomibem v první linii léčby.
- Před zahájením podávání LMWH je nutno provést vyšetření krevního obrazu a základní koagulační vyšetření. Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodu profylaxe u pacientů s počtem trombocytů nižším než $30 \times 10^9/l$, hladinou fibrinogenu nižší než 1,0 g/l a prodloužením APTT ($APTT R \geq 1,5$). V prvních 14 dnech je nutno kontrolovat počet trombocytů k vyloučení heparinem indukované trombocytopenie. U pacientů s významnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nutno hladinu LMWH kontrolovat vyšetřením aktivity anti Xa (odběr 3-4 hod. po podání LMWH, doporučená aktivita pro profylaxi 0,20-0,40 aXa/ml).
- Při léčbě ASA je nutno si uvědomit významné zvýšení rizika krvácivých projevů u pacientů s trombocytopenií, zejména při poklesu počtu trombocytů pod $30 \times 10^9/l$.
- Při léčbě warfarinem je nutno si uvědomit zvýšení jeho účinku při infekčních komplikacích nebo při snížení příjmu potravy a riziko lékových interakcí, zejména s azolovými antimykotiky, cotrimoxazolem, karbamazepinem a některými antibiotiky.

Doporučení pro prevenci infekčních komplikací

- Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při běžné chemoterapii (CTD, VMP, RP) doporučeno (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- U režimů s vysokými dávkami kortikoidů (nad 20 mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent dle NCCN) se doporučuje profylaxe pneumocystové pneumonie (stupeň doporučení B úroveň důkazu IIb).
- Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby

je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum (fluconazol) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III pro redukci mortality při ASCT).

- Antivirotická profylaxe je indikována u pacientů léčených bortezomibem v dávce 800-1600 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIb). Dávku acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1x400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- U dlouhodobě neutropenických pacientů (nad 7 dní očekávané neutropenie – u MM prakticky pouze u ASCT) je doporučena profylaxe fluorochinolonom a fluconazolem s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci daného pracoviště, u krátkodobě neutropenických pacientů s MM lze zvážit i bez profylaxe (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem a trimetoprim-sulfamethoxazol po dobu aspoň 30 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIa).
- Vakcinace pacientů je možná neživými vakcínami, mimo standardní očkování (tetanus,...) není jiné očkování rutinně doporučeno, vhodné je každoroční očkování proti sezónní chřipce (stupeň doporučení C, úroveň důkazu obecně III, influenza IIa).

Doporučení pro sledování nemocných s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom

- Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria IMWG (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ Ig paraproteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje krevní obraz, stanovení vápníku, kreatinu, imunoelfa séra nebo moče, volných lehkých řetězců a a imunoglobulinů kvantitativně. Kontrolní radiologického vyšetření skeletu a vyšetření kostní dřeně je indikované jen v případě podezření na progresi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 2-4 měsíce). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování jsou v intervalech od 2-4 měsíců do 12-18 měsíců v závislosti na míře rizika transformace. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami se zdá z praktického hlediska optimální dobou (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

1. Metodické postupy tvorby doporučení

Práce na vytvoření tohoto dokumentu obsahovala dále uvedené standardní kroky, nutné pro vytvoření kvalitního, odborně podloženého léčebného doporučení, které odpovídá principům medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*):

Získání všech klíčových informací z odborné literatury o diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. To znamenalo vyhledat citace těchto prací v databázi Medline, dále v databázi Cochrane a také na internetu. Získat kompletní texty těchto dokumentů, podrobně je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.

Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v soulasu s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.

Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších lékařských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.

Návrh prvního vydání byl předložen k diskusi členům České myelomové skupiny (CMG) v září 2002. Návrh již čtvrtého vydání byl předložen k diskusi mezi únorem a březnem 2012. Klíčové části guidelines byly oponovány ve veřejné diskusi na setkání České myelomové skupiny v dubnu 2012 v Mikulově při ročním setkání CMG. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny a finální úpravy se schválením finální ver-

ze předsednictva CMG v červnu 2012 a za přítomnosti zástupců Slovenskej myelómovej spoločnosti. Vše proběhlo v rámci zasedání předsednictva na Olomouckých hematologických dnech. Ve stejném termínu bylo vyžádáno doporučení a schválení předsednictvem České hematologické společnosti. Následovaly tři kola připomínkování vytvořených verzí českými a slovenskými lékaři a finalizace definitivní podoby doporučení zasláné do tisku v červenci 2012.

Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách České myelomové skupiny a Slovenské myelómovej spoločnosti.

Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny klíčové oblasti léčby této nemoci.

Informace (důkazy či průkazy), z nichž autoři tohoto doporučení vycházejí, byly rozděleny do standardních kategorií, které uvádí tabulka 1.1. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení. Podrobné chemoterapeutické protokoly a dávkování cytostatik dokument neuvádí, neboť tyto podrobnosti by přesahovaly jeho zamýšlený rozsah. Vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra. Jsou zde však doporučeny základní algoritmy léčby a základní kombinované protokoly s využitím nových léků. Ty jsou dostupné i na webových stránkách České myelomové skupiny.

Tab. 1.1

Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (*guidelines*) a principech medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*).

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií fáze II a takzvaných „case control study“.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „in extenso“.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a / nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

2. Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření

Mnohočetný myelom (MM) se manifestuje únavovým syndromem s celkovou slabostí, poklesem hmotnosti, zejména ale bolestmi různých částí skeletu, projevy anémie, zhoršené funkce ledvin a opakovanými, různě závažnými infekty. Na myelom je nutno pomyslet u nové, neočekávané a neustupující bolesti zad, snížení tělesné výšky, vzniku patologické zlomeniny a dal-

ších projevů osteoporózy. Vzácnějšími úvodními příznaky jsou projevy hyperviskózního syndromu a/nebo poruchy koagulace ve smyslu hypo- i hyperkoagulačního stavu. Mnohočetný myelom se může ovšem projevovat dalšími, méně obvyklými příznaky podmíněnými poruchou funkce různých orgánů a tkání. U řady nemocných je mnohočetný myelom odhalen i bez kli-

nických projevů nemoci v rámci náhodného vyšetření krve (např. při pátrání po původu anémie, příčiny přetrvávající vysoké hladiny sedimentace erytrocytů, zvýšené hodnoty dusíkatých látek), nebo při nálezů ložiskových kostních změn odhalených při radiografickém vyšetření provedeném z jiného důvodu (Adam, 2006; Lonidal, 2010).

Projevy mnohočetného myelomu lze shrnout do 5 příznakových okruhů, kdy přítomnost každého z nich je důvodem k pátrání po přítomnosti mnohočetného myelomu.

1. Příznaky destrukce kostí:

- déle trvající, neobjasněné bolesti páteře, nebo jiných oblastí skeletu a snížení tělesné výšky,
- osteoporóza, obzvláště u mužů a/nebo u premenopauzálních žen,
- vývin patologické zlomeniny při nenápadném mechanickém podnětu,

- symptomy odpovídající kompresi míchy nebo útlaku míšních kořenů.

2. Projevy oslabené imunity a/nebo zhoršené funkce kostní dřeně:

- opakované, nebo dlouhodobé infekce,
- normochromní anémie, neutropenie a/nebo trombocytopenie či penízkovatění erytrocytů.
- Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, vysoká koncentrace celkové bílkoviny v plazmě či zvýšení její viskozity.
- Porušená funkce ledvin bez prokazatelně jiné renální choroby.
- Hyperkalcémie.

U nemocného s mnohočetným myelomem může být někdy přítomen pouze jeden, většinou je ale přítomno více uvedených projevů současně (Adam, 2006; Harrouseau, 2008; San Miguel, 2006).

3. Vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci

3.1 Vyšetření, která by měl provést při podezření na mnohočetný myelom praktický lékař

- Radiografické vyšetření skeletu - zaměřené na bolestivou oblast, v seniorském věku vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci a aplikaci obštrůků, či jiné empirické léčby. Pokud rentgenový snímek příčinu bolesti neobjasní a příznaky přetrvávají, je nutno vždy odeslat nemocného na pracoviště, která mohou zajistit vyšetření MR, CT či FDG-PET/CT skeletu (Adam, 2006; Vaníček, 2010).
- Sedimentace erytrocytů - velmi vysoká hodnota u mnohočetného myelomu souvisí s přítomností monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu), avšak v případě Bence-Jonesova, hypo- nebo nesekretorického typu myelomu nebývá hodnota podstatně zvýšená.
- Kompletní krevní obraz - anémie, neutropenie i trombocytopenie mohou být rovněž úvodním projevem myelomu.
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru - vysoká hodnota celkové bílkoviny v důsledku přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu může upozornit na mnohočetný myelom, nízká hladina albuminu provází většinou pokročilé fáze nemoci (Harrouseau, 2008).
- Koncentrace urey, kreatininu a elektrolytů včetně kalcia v séru - zvýšené hodnoty dusíkatých látek a hyperkalcémie mohou signalizovat poruchu funkce ledvin v rámci myelomové nefropatie zatímco hyperkalcémie je projevem vysoce agresivní formy mnohočetného myelomu s agresivním postižením skeletu (Palumbo, 2009; San Miguel, 2006; Bird, 2011).
- Standardní gelová elektroforéza bílkovin séra - detekuje přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při hodnotě obvykle > 5 g/l.
- Kvantitativní vyšetření normálních imunoglobulinů v séru - izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu se současným snížením ostatních typů signalizuje myelom.
- Vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči, tj. Bence-Jonesovy bílkoviny.
- V případě přítomnosti klinických příznaků a pozitivita ně-

kterého z klíčových laboratorních parametrů je nutno nemocného odeslat bezprostředně na specializované hematologické či onkologické pracoviště.

3.2 Rozsah vyšetření prováděných na specializovaných pracovištích umožňujících potvrzení diagnózy mnohočetného myelomu a stanovení stadia i prognózy nemoci

Kompletní algoritmus testů, sloužících k průkazu mnohočetného myelomu, prováděných v akreditovaných laboratořích specializovaných pracovišť a umožňujících odlišení myelomu od MGUS či jiných monoklonálních gamapatií zahrnuje vedle podrobné anamnézy a fyzikálního vyšetření následující sestavu vyšetření (Anderson, 2007).

3.2.1 Hematologická vyšetření

Kompletní krevní obraz.

Základní koagulační vyšetření doplněné případně o vyšetření na hyperkoagulační stav (častější výskyt APC rezistence u nemocných s MM), při plánování operačního zákroku je užitečná informace o agregaci trombocytů.

3.2.2 Základní biochemická vyšetření

- Urea, kreatinin, kyselina močová, Ca (včetně ionizované frakce), K, Na, Cl, P, jaterní soubor včetně LDH, CRP, glykémie a cholesterolu.
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru.
- Kvantitativní proteinurie ze sběru moči /24 hodin.
- Vyšetření glomerulární filtrace (měřená, nebo vypočítaná podle vzorce MDRD, výběrově i creatininová clearance).

3.2.3 Speciální vyšetření bílkovin

- Standardní gelová elektroforéza s kvantitativním denzitometrickým stanovením hladiny monoklonálního imunoglobulinu a albuminu včetně imunofixační elektroforézy séra a/nebo zahuštěné moče/24 hod. jsou diagnostickým imperativem při podezření na myelom, přičemž imunofixační elektroforéza je nutná vždy při podezření na myelom a negativním výsledku standardní elektroforézy (Tichý, 2006; NCCN, 2011).
- Kvantitativní stanovení odbytu lehkých řetězců v moči, buď

v náhodném vzorku moče se vztažením ke koncentraci kreatininu, nebo ze vzorku moče/24 hodin.

- Kvantitativní stanovení polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů v séru.
- Vyšetření volných lehkých řetězců v séru, včetně stanovení indexu monoklonality κ/λ (FreeliteTM), a to povinně u ne-sekretorické či oligosekretorické a Bence-Jonesovy formy mnohočetného myelomu (*Dispenzieri, 2009*).
- Vyšetření viskozity plazmy - v případě vysoké hodnoty monoklonálního imunoglobulinu a/nebo klinicko-laboratorních projevech hyperviskózního syndromu.
- β_2 -mikroglobulin v séru - při interpretaci je nutno ovšem přihlídnout ke stavu funkce ledvin (*Tichý, 2006*).
- Na vysoce specializovaných pracovištích lze v případě nízkých hodnot monoklonálního imunoglobulinu provést vyšetření hladin páru těžkého/lehkého řetězce imunoglobulinu (HLC, HevyliteTM).

3.2.4 Zobrazovací vyšetření

- Současný stav, vyznačující se permanentním rozšiřováním palety vysoce sofistikovaných, avšak z hlediska jednotlivých pracovišť rozdílnou dostupností jednotlivých zobrazovacích metod omezuje sestavení univerzálního indikačního algoritmu, který by měl charakter všeobecně platného konsenzu (*Mysliveček, 2006; Dimopoulos, 2009; Lutje, 2009*).
- Radiografické vyšetření axiálního skeletu je i v současnosti standardním skriningovým vyšetřením volby v případě podezření na mnohočetný myelom. Zahrnuje předozadní a boční snímek lebky, krční, hrudní a bederní části páteře, předozadní zobrazení hrudního koše, pánve, pažních a kyčelních pletenců se záběrem co největších částí pažních a stehenních kostí, ale i bolestivých oblastí skeletu a/nebo oblastí se změnou tvaru a s patologickou frakturou (*Dimopoulos, 2009; Palubo, 2009*).
- Magnetická rezonance je vysoce informativní vyšetření axiálního, v současnosti již i celého skeletu z hlediska rozpoznání difúzní infiltrativní a/nebo drobnoložiskové formy myelomové kostní nemoci. V současnosti je provedení MR naprosto nezbytné při negativním nebo nejednoznačném výsledku radiografického vyšetření a to zejména oblastí s neuspokojivou radiografickou vizualizací (žebra, sternum a lopatky), při přítomnosti pouhé osteoporózy a v případě nejasných bolestí zad. Urgentní MR je vyšetřením volby při podezření na kompresi míchy nebo útlak míšních kořenů, zlomeninu obratle či extramedulární propagaci myelomových mas včetně epidurálního šíření. MR podává citlivou informaci o patologické infiltraci kostní dřevě, čímž přispívá k odlišení od MGUS (*Shirley, 2007; Dimopoulos, 2009; Lutje, 2009; Hillengass, 2010*).
- Celotělová forma MR, případně FDG-PET/CT u extramedulární formy plazmocytomu, jsou nezbytné k odlišení solitárního plazmocytomu od mnohočetného myelomu (*Ščudla, 2011*).
- Počítačová tomografie je vhodná k cílenému vyšetření patologických kostních lézí, neboť nejpřesněji znázorňuje změnu kostní struktury. Uplatňuje se zejména při navigaci cílené biopsie. Urgentní CT vyšetření je alternativou MR v případě její nedostupnosti, intolerance či kontraindikace (*Neubauer, 2006*).
- Radionuklidové vyšetření skeletu pomocí ^{99m}Tc sestamibi (MIBI) je celotělová zobrazovací metoda, přínosná v případě dostatečné interpretační zkušenosti v popisu distribuce větších ložiskových kostních i mimo kostních lézí, včetně jejich aktivity. Jde o dostupnou, ekonomicky nenáročnou, ale méně cit-

livou alternativu FDG-PET/CT, případně MR (*Mysliveček, 2006*).

- Klasická scintigrafie skeletu s pomocí technecium difosfátu nemá v běžné diagnostice myelomové kostní nemoci místo, neboť na rozdíl od karcinomu se použitý radionuklid v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevychytává (*Dimopoulos, 2009*).
- Vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (FDG-PET/CT) není zatím u mnohočetného myelomu zcela standardním vyšetřením, přestože jde o vysoce senzitivní celotělovou zobrazovací metodu poskytující informaci nejen o anatomické distribuci ložiskového procesu, ale i o jeho aktivitě. Nevýhodou je výrazné zkreslení výsledku předchozí či současnou léčbou. Indikace pro FDG-PET/CT vyšetření nejsou zatím přesně vymezeny, lze ho ale s výhodou použít ve specializovaných situacích jako doplněk všech forem zobrazovacích metod, zejména při negativitě či nejednoznačném výsledku radiografického, nebo MR vyšetření skeletu, při podezření na extramedulární propagaci, k odlišení myelomu od MGUS (negativní nález), k posouzení výsledku chemo-imunoterapie a radioterapie i k monitorování průběhu nemoci. FDG-PET/CT lze použít při nemožnosti použití jiné zobrazovací metody a v případě podezření na přítomnost ložiskového zánětlivého procesu či asociaci s jiným nádorovým stavem. (*Shirley, 2007; Lutje, 2009; Dimopoulos, 2009; Vaníček, 2010*).
- Rutinní použití dvouenergetické kostní denzitometrie (DEXA) se do běžné klinické praxe nedoporučuje vzhledem k metodologickým obtížím interpretace osteodenzitometrických nálezů a extenzivnímu zavedení bisfosfonátů do léčby všech symptomatických forem mnohočetného myelomu. Uplatnění však nachází v případě MGUS a iniciální/asymptomatické fáze MM (stadium I-A dle D-S) k odhalení závažné osteopenie či osteoporózy a tím i k rozhodnutí o zahájení antiresorptivní léčby bisfosfonáty. K posouzení efektivity léčby je možno využít monitorování stavu minerální kostní hustoty (BMD) vyšetřením Z-skóre v intervalu 1-2 let.

3.2.5 Morfologická a další specializovaná vyšetření kostní dřevě

- Aspirát kostní dřevě – výsledný počet plazmocytů (%) závisí na rozsahu příměsi periferní krve (lze odhadnout ze zastoupení neutrofilních segmentů a lymfocytů), přičemž relativní zastoupení plazmocytů (%) v myelogramu je obvykle nižší, nežli výslyt plazmocytů v histologickém preparátu. Předností je výborné morfologické hodnocení plazmocelulární populace.
- Biopsie lopaty kosti kyčelní s histologickým a imunohistochemickým stanovením zastoupení plazmatických buněk včetně jejich klonality (poměr κ/λ). Histobiopsie by měla být provedena vždy při podezření na mnohočetný myelom a povinně v hraničních situacích, při nesplnění diagnostických kritérií při aspirační biopsii. Výhodou trepanobiopsie je možnost odběru dostatečného množství materiálu pro další specializovaná vyšetření, přinášející hlubší informace o vnitřních biologických vlastnostech myelomových buněk a tím i o prognóze nemoci.
- Cytogenetické a molekulárně cytogenetické vyšetření (FISH) - detekce klíčových chromozomových aberací se vztahem k individuální prognóze a v současnosti i volby cílené, individuálně pojaté léčby.
- Multiparametrická průtoková cytometrie- imunofenotypizace plazmocytů kostní dřevě s vyhodnocením celkového podílu plazmatických buněk a podílu normální vs. aberantní populace.

V případě přítomnosti klinických a laboratorních známek mnohočetného myelomu by měla být zajištěna kompletní škála

la diagnostických testů a při potvrzení diagnózy rozšíření vyšetřovacího algoritmu o vyšetření, umožňující stanovení rozsahu nemoci a stupně poškození funkce životně důležitých orgánů (Ščudla, 2006; Fabian, 2006). Přehled vyšetření, zodpovídajících na jednotlivé otázky jsou shrnuty tabelárně (tab. 3.1.)

3.3 Význam cytogenetického vyšetření pro prognózu mnohočetného myelomu

Dnes již dobře známé, do jisté míry specifické cytogenetické abnormality a molekulárně genetické odchylky myelomových plazmocytů mají zcela zásadní význam pro hodnocení prognózy nemocných s mnohočetným myelomem léčených chemoterapií i vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologních kmenových buněk. Cytogenetické vyšetření a zejména metoda FISH patří do základního, neopomenutelného vyšetřovacího resp. prognostického algoritmu nemocných s MM a mělo by být provedeno u všech nemocných při diagnóze mnohočetného myelomu před zahájením léčby. Studie prováděné během uplynulých let prokázaly, že přítomnost specifických chromozomových aberací u pacientů s MM představuje rozhodující prognostický faktor jak při léčbě autologní transplantací, tak při užití vysokodávkované chemoterapie. Intenzivně se studuje význam cytogenetických změn při léčbě některými novými typy léků, např. imunomodulační léky (IMiDs – thalidomid, revlimid) nebo inhibitory proteazomu (bortezomib - Velcade).

3.3.1 Nejdůležitější chromozomové abnormality typické pro mnohočetný myelom

Obdobně jako u jiných hematologických malignit i u MM se často setkáváme se specifickými klonálními početními i strukturálními abnormalitami chromozomů. Na rozdíl od většiny hematologických malignit se často jedná o složité komplexní změny karyotypu. Jejich prognostický význam je postupně upřesňován. Prognostický význam delece chromozomu 13 je vázán na jeho průkaz s pomocí konvenční cytogenetické analýzy, zatímco prognostický význam častějšího nálezu této aberace metodou FISH závi-

sí na současné přítomnosti prognosticky nepříznivých změn, zejména rekurentních IgH translokací 4p16.3 (*FGFR/MMSET*) nebo 16q23 (*MAF*) a deleci lokusu 17p13 (*TP53*). Bylo jednoznačně zjištěno, že průkaz translokace t(4;14)(p16.3;q32.3), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q11), t(8;14)(q24;q32), del 17p13 (p53), zisk/amplifikace lokusu 1q21 (*CKS1B*), del 12p, ale i hypodiploidie vyšetřené s pomocí FISH významně snižují medián celkového přežití a slouží k vyčlenění vysoce rizikových nemocných s agresivním průběhem a s krátkým celkovým přežitím, vyžadujících intenzivní, individuálně pojatou léčbu (Fonseca, 2009). Naopak nález translokace charakteru t(11;14)(q13;q32) a/nebo hyperdiploidie, jsou spojeny s relativně příznivým, nebo indiferentním prognostickým výhledem (Fonseca, 2009; Kuglík, 2006; Dispenzieri, 2007; Kumar, 2009).

3.3.2 Frekvence vyšetření

Prognostický význam chromozomových abnormalit je vázaný na vstupní vyšetření u nově diagnostikovaného nemocného. Je tedy nezbytné provést vyšetření vstupně při stanovení diagnózy. Vzhledem k častému vývinu nových chromozomových abnormalit je přínosné vyšetření i v období relapsu nemoci (Palumbo, 2009). Je obecně akceptované, že některé chromozomové abnormality jsou časné a jejich četnost se časem u nemocného nemění, zatímco u jiných aberací se zvyšuje četnost v závislosti na pokročilosti onemocnění (Fonseca, 2009). S ohledem na ekonomické náklady jde z praktického pohledu uzavřít, že kompletní vyšetření FISH není v relapsu onemocnění nezbytné pokud známe výsledek při stanovení diagnózy. Pozitivita translokací související s chromozomem 14 (IgH translokace) se v čase u jedince mění minimálně. Pokud je známé vstupní vyšetření, není třeba vyšetření IgH translokace opakovat v relapsu onemocnění. Naopak del17p13(p53), del(13)(q14) a amplifikace typu 1q21 (*CKS1B*) se v čase u nemocného zpravidla vyvíjí. Vstupní negativní nález při stanovení diagnózy se často časem mění na pozitivní. Na tyto specifické aberace by mělo být zaměřeno vyšetření v relapsu onemocnění.

Tab. 3.1 Iniciální algoritmus vyšetření u mnohočetného myelomu (Bird, 2011).

Skríníngové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirační biopsie a histobiopsie kostní dřeně včetně imunohistochemie a průtokové cytometrie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně a zejména technika FISH	Krevní obraz,	Imunohistologie a multiparametrická průtoková cytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina,	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, vyšetření glomerulární filtrace, Ca, albumin	Vit. B12 a kyselina listová (v případě makrocytózy) viskozita séra, FLC
Elektroforéza séra a moče/ 24 hod.	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LDH, CRP,	DEXA
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	Histologické vyšetření na AL amyloidózu i extramedulárních mas
Rentgenový snímek bolestivé a/nebo suspektní oblasti skeletu	Radiografické, případně i MR vyšetření skeletu	Radiografické a MR vyšetření skeletu		Celotělová MR, CT, FDG-PET/CT, ev. MIBI skeletu

3.3.3 Prognostický význam chromozomálních abnormalit po zavedení autologní transplantace

Po zavedení vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace kmenových buněk a biologické terapie s použitím řady nových, velmi účinných působků ztratila většina standardních konvenčních prognostických ukazatelů kromě ISS stagingu založeném na albuminu a β_2 -mikroglobulinu výpovědní hodnotu, což omezilo jejich význam při stratifikaci výběru a intenzity léčby (*San Miguel, 2006*). Tyto prognostické ukazatele jsou méně významné, nežli prognostická stratifikace založená na cytogenetickém vyšetření (*Dispenzieri, 2007; Fonseca, 2009; Němec, 2010 a 2012*). V současnosti plní roli silného, nezávislého prediktoru prognózy výsledek vyšetření FISH, méně již konvenčního cytogenetického vyšetření (G-pruhování) provedeného při diagnóze myelomu, umožňují stratifikaci nemocných do zcela odlišných prognostických skupin. Např. mSMART 2.0 klasifikace, vypracovaná na Mayo klinice rozděluje nemocné s aktivní formou mnohočetného myelomu do tří prognosticky výrazně odlišných skupin. „High-risk“, vyznačující se přítomností jedné z následujících změn: del 17p, t(14;16), t(14;20); „intermediate-risk“ : přítomnost t(4;14) přičemž horší prognóza je spojena s hodnotou β_2 -mikroglobulinu $\geq 5,5$ mg/l a anémií s Hb ≤ 100 g/l, nebo cytogenetický průkaz monozomie chromozomu 13 nebo hypodiploidie (<46) a labeling index plazmocytů $\geq 3\%$; kategorie „standard-risk“ charakterizuje všechny ostatní nemocné včetně jedince s nálezem hyperdiploidie, t(11;14), t(6;14), přičemž vysoké hladiny LDH a/nebo β_2 -mikroglobulinu v této skupině jsou indikátory horší prognózy (*Dispenzieri, 2007; Kumar, 2009; Rajkumar, 2011*).

3.3.4 Prognostický význam cytogenetických změn u pacientů léčených IMiDy (thalidomid, lenalidomid)

Delece tumor-supresorového genu RB1 v oblasti 13q14 je u MM považována za nepříznivý prognostický faktor, pokud se současně vyskytuje s další cytogenetickou změnou s prokázaným negativním vlivem. Attal et al. prokázal kratší EFS u nově diagnostikovaných MM pacientů s del(13)(q14) na u léčených thalidomidem (*Attal, 2006*), nicméně další studie tyto výsledky nepotvrdily zejména kvůli korelaci se simultánním výskytem t(4;14). Výsledky MRC Myeloma IX study dále prokázaly, že thalidomid u pacientů s výskytem t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(1p), amp(1q) nebo del(17p) nedokáže překonat vliv těchto aberací na celkové přežívání MM pacientů (*Morgan, 2012*).

Lepších výsledků bylo dosaženo, pokud byli pacienti s chromozomovými aberacemi léčení lenalidomidem. Analýza studie 100 MM pacientů prokázala rozdíl mezi high-risk a standardní skupinou MM pacientů v PFS (18,5 vs. 36 měsíců, $p < 0,001$), ale nebyl nalezen statistický rozdíl v celkovém přežívání (*Kapoor, 2009*). Tyto výsledky potvrdil také Reece et al. a další studie, která ukázala, že lenalidomid překonává negativní vliv t(4;14), ale není schopen překonat vliv delece TP53 a zisk 1q21 na PFS (*Reece, 2009; Chang, 2010; Klein, 2011*).

3.3.5 Význam cytogenetických změn u pacientů léčených bortezomibem (Velcade)

Inhibitor proteazomu bortezomib je účinný u pacientů s delecí RB1 (*Sagaster, 2007; Jagannath, 2007*). Byl prokázán efekt bortezomibu na prodloužení OS pro nově diagnostikované pacienty s t(4;14), ale neměla vliv u pacientů s delecí TP53 (*Avet-Loiseau, 2010; Mateos, 2011*). U nemocných s vysokým rizikem v relapsu MM měla léčba bortezomibem srovnatelnou délku přežívání oproti skupině se standardním rizikem (medián OS = 16 měsíců). Podobně jako u nově diagnostikovaných pacientů však bortezomib není schopen překonat efekt ztráty TP53 (de-

lece 17p13) (*Dimopoulos, 2010*) a pravděpodobně ani zisku 1q21 (*Chang, 2011*). Výše uvedené závěry potvrzují výsledky naší CMG studie, kde nemocní v relapsu s vysokým rizikem (zisk 1q21 nebo delece 17p13) léčení bortezomibem měli kratší dobu celkového přežívání v porovnání s pacienty bez chromozomových změn (*Smetana, 2012*).

3.3.6 Rozhodovací algoritmus využití dostupné léčby na základě nálezu chromozomálních abnormalit

Dřívější názory, že při přítomnosti translokace t(4;14) není provedení autologní transplantace indikované z důvodů špatných výsledků, jsou překonané. Obecně platí, že u nemocných s nízkým rizikem by léčba měla být intenzivní, neboť zde můžeme dosáhnout nejlepších výsledků. Z intenzivních režimů mají nepochybně přínos i nemocní s vysokým rizikem, ale bohužel jsou výsledky méně uspokojivé.

Role lenalidomidu není stále ujasněna, neboť výstupů z primoléčby je stále ještě málo. Pro rozhodnutí mezi thalidomidem a bortezomibem v primoléčbě však máme poměrně dostatek důkazů ve prospěch bortezomibu (viz výše). Pravděpodobně nejprůkaznější výsledky přinesly dvě studie: a) ve studiích Total Therapy II a III bylo zařazení bortezomibu v TT III již k protokolům s thalidomidem následováno dalším zlepšením léčebných výsledků (*Usmani, 2012*); b) v randomizované klinické studii fáze III HOVON-65/GMMG-HD4 s využitím autologní transplantace byly nemocní randomizovaní do dvou ramen s indukční a udržovací léčbou režimem buď na bázi thalidomidu nebo bortezomibu. Bortezomib signifikantně zlepšil interval PFS (35 vs. 28 měsíců; $p=0,02$), a při sledování 44 měsíců bylo signifikantně delší i celkové přežití ($p=0,049$), třebaže doposud nebylo dosaženo mediánu OS.

Zásadní bylo pozorování u prognosticky vysoce rizikových nemocných, u kterých byly výsledky ve prospěch použití bortezomibu ještě významnější (PFS 30 vs. 13 měsíců; $p=0,004$; OS 54 vs. 21 měsíců; $p=0,01$) (*Sonneveld, 2012*). Tato studie dává tedy jednoznačnou odpověď na volbu režimu jak u nemocných s nízkým rizikem, tak vysokým rizikem.

Závěrem potřebné zdůraznit, že podobnou prognostickou sílu má stanovení genového expresního profilu, který rovněž rozděluje nemocné prognosticky na vysoce a níže rizikové skupiny (*Ševčíková, 2011*). Jeho korelace s panelem FISH se stále upřesňuje. I v České a Slovenské republice by vyšetření genového expresního panelu mělo být rutinně v budoucnosti používáno. Podobně se upřesňuje přínos řady celogenomových metod (*Smetana, 2011*).

Včasná a správná diagnostika mnohočetného myelomu závisí na úzké spolupráci praktického lékaře s hematologem či onkologem, případně i s dalšími odbornými lékaři, participujícími na činnosti specializovaného pracoviště pro mnohočetný myelom.

3.4 Doporučení:

- V případě přítomnosti klinických a laboratorních známek mnohočetného myelomu by měla být zajištěna kompletní škála diagnostických testů a při potvrzení diagnózy rozšíření vyšetřovacího algoritmu o vyšetření, umožňující stanovení rozsahu nemoci a stupně poškození funkce životně důležitých orgánů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Detekce chromozomových abnormalit pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) u MM patří mezi nejčastější diagnostické nástroje užívané při vyšetřování cytogenetických změn u MM. Vstupní vyšetření má být provedeno vždy, protože přináší zásadní prognostickou informaci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- **Translokace t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), ztráta TP53 [del(17)(p13)] a zisk/amplifikace v oblasti 1q21 tvoří minimální panel doporučených FISH vyšetření (tzv. „high-risk panel“). Současná pozitivita translokace a nejméně jedné z dalších chromozomových abnormalit definuje s velkou pravděpodobností vysoce rizikové onemocnění s MM s nepříznivou prognózou (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib),.**

Literatura

- 1 Adam Z, Bednařík J, Neubauer J et al. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 9-31.
- 2 Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. Multiple myeloma guidelines. *J Natl Compr Netw*. 2007; 5: 118-147.
- 3 Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4630-4.
- 4 Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108: 3289-94.
- 5 Bird JM, Owen RG, DęSa S et al. *BJH Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011*. *Brit J Haematol* 2011; 154: 32-75.
- 6 Chang H, Jiang A, Qi C et al. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Leuk Lymphoma*. 2010 Nov;51(11): 2084-91.
- 7 Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 1545-1556.
- 8 Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies. *Leukemia* 2010 Oct;24(10):1769-78.
- 9 Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215-224.
- 10 Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 323-341.
- 11 Fabian P, Moulis M. Možnosti histologického vyšetření kostní dřeně při diagnostice mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 66-70.
- 12 Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:1-12.
- 13 Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2008; 19: 55-57.
- 14 Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1606-1610.
- 15 Chang H, Trieu Y, Qi X, et al. Impact of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib: Adverse effect of 1q21 gains. *Leuk Res* 2011 Jan;35(1):95-98.
- 16 Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007; 21: 151-157.
- 17 Kapoor R, Kumar S, Fonseca R, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood*. 2009;114:518-521.
- 18 Klein U, Jauch A, Hielscher T et al. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predicts survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer* 2011 May 15;117(10):2136-44.
- 19 Kuglík P, Filková H, Oltová A et al. Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 76-78.
- 20 Kumar SK, Michael JR, Buadi FK et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo stratification of myeloma and risk adapted therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110.
- 21 Lonial S: Presentation and risk stratification- improving prognosis for patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Reviews* 2010; 36S2: S12-S17.
- 22 Lütje S, De Roy JWJ. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009; 88: 1161-1168.
- 23 Mateos MV, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patient receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011 Oct 27;118(17):4547-53.
- 24 Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, et al.: The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012 Jan 5;119(1):7-15.
- 25 Mysliveček M, Nekula V, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 46-54.
- 26 NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines TM). Multiple myeloma, version 1.2011, NCCN (National comprehensive cancer network) org.
- 27 Nemec P, Zemanova Z, Kuglík P, Michalova K, Tajtlova J, Kaisarova P, Oltova A, Filkova H, Holzerova M, Balcarikova J, Jarosova M, Rabasova J, Hrubá M, Spicka I, Gregora E, Adam Z, Scudla V, Maisnar V, Schutzova M, Hajek R; Czech Myeloma Group. Complex karyotype and translocation t(4;14) define patients with high-risk newly diagnosed multiple myeloma: results of CMG2002 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012 May;53(5):920-7.
- 28 Nemec P, Zemanova Z, Greslikova H, Michalova K, Filkova H, Tajtlova J, Kralova D, Kupska R, Smetana J, Krejci M, Pour L, Zahradova L, Sandecká V, Adam Z, Buchler T, Spicka I, Gregora E, Kuglík P, Hajek R.: Gain of 1q21 is an unfavorable genetic prognostic factor for multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, Apr;16(4):548-54.

- 29 Neubauer J, Repko M. Metodika kostní biopsie za navigace CT. Vnitř Lék 2006; 52: 71-75.
- 30 Palumbo A, Sezer O, Kyle R et al. International myeloma working group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Leukemia 2009; 23: 1-15.
- 31 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2011; 86: 57-65.
- 32 Reece D, Song KW, Fu T et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. Blood 2009; 114:522-5.
- 33 Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, et al. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. Leukemia 2007; 21(1): 164-8.
- 34 San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G et al. Conventional diagnostics in multiple myeloma. European J Cancer 2006; 42: 1510-1519.
- 35 Shirley D, Abildgaard N, Tighe J et al. Guidelines for the use of imaging in the management of multiple myeloma. Brit J Haematol 2007; 37: 49-63.
- 36 Smetana J., Kuglík P., Grešliková H et al. Stanovení hyperdiploidie u pacientů s mnohočetným myelomem pomocí imunofluorescenčního značení plazmatických buněk a techniky třbarevné interfázni FISH. Klinická onkologie 2008 Supplementum 1: 210-211.
- 37 Smetana J, Fröhlich J, Vranová V, Mikulášová A, Kuglík P, Hájek R.: Oligonucleotide-based array CGH as a diagnostic tool in multiple myeloma patients. Klin Onkol 2011;24 Suppl:S43-8.
- 38 Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM.: Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. J Clin Oncol. 2012 Jul 16. [Epub ahead of print]
- 39 Ščudla V. Diagnostický význam a úskalí hodnocení rozteřového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52: 55-65.
- 40 Ščudla V, Heřman M, Minařík J et al. Přínos celotělové magnetické rezonance v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a stanovení stadia pokročilosti nemoci s pomocí systému Durie-Salmon Plus. Vnitř Lék 2011; 57: 52-60.
- 41 Sevcíková S, Nemec P, Pour L, Hájek R: Genomics in multiple myeloma research. Klin Onkol 2011;24 Suppl:S34-8.
- 42 Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. Vnitř Lék. 2006; 52: 41-45.
- 43 Usmani SZ, Crowley J, Hoering A, Mitchell A, Waheed S, Nair B, Alsayed Y, Vanrhee F, Barlogie B.: Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? Leukemia. 2012 Jun 18. [Epub ahead of print]
- 44 Vaníček J, Krupa P, Adam Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2010; 56: 585-590.

4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stadia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob

4.1 Stanovení diagnózy

Základní charakteristikou mnohočetného myelomu je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig; dříve paraprotein, M-protein) v séru, který však může být přítomen i u relativně benigní jednotky tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), ale také u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), ale i u nemaligních chorob a také u systémových chorob pojiva a jiných chronických zánětlivých stavů. Vzhledem k možnému kontinuálnímu přechodu mezi monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem bylo nutno vytvořit diagnostická kritéria, jejichž cílem je arbitrárně odlišit mnohočetný myelom od monoklonální gamapatie nejistého významu a dalších stavů.

V minulosti nejširšího přijetí dosáhla diagnostická kritéria dle Durieho a Salmona (D-S) z roku 1975 (tabulka 4.1). V roce 2003 byla nahrazena kritérii International Myeloma Working

Group (*IMWG, 2003*) včetně nových kritérií pro MGUS (tabulka 4.2), solitárního medulárního (kostního) či extramedulárního (mimokostního) plazmocytomu (tabulka 4.3 a 4.4) a plazmocelulární leukémie (tabulka 4.5). Tato kritéria již používají nejen celkový počet plazmocytů, ale vyžadují pro stanovení příslušné diagnózy i průkaz jejich klonality na základně kappa, resp. lambda restrikce.

Ale i přes všechna diagnostická kritéria a pomocná vyšetření nelze někdy rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapii nejistého významu. Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu neuzavřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2-3měsíčních intervalech (*Bird, 2009*).

4.2 Stanovení asymptomatického a symptomatického stadia onemocnění

Toto rozdělení má zásadní praktický význam pro praxi. Při stanovení diagnózy „asymptomatický MM“ lékař jasně říká, že

nemocný se nebude léčit. Označení „symptomatický MM“ naopak znamená nutnost zahájení léčby.

Termín asymptomatického myelomu tak odpovídá dříve používaným termínům indolentního resp. doutnajícího mnohočetného myelomu, které odpovídaly klinickému stadiu IA dle předchozí klasifikace Durieho a Salmona. Léčba mnohočetného myelomu by měla být zahájena v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, kterými jsou známky organového poškození zjednodušeně označované pojmem „CRAB“. Přestože zkratka CRAB zahrnuje jen hyperkalcémii, Renální insuficienci, Anémii a kostní (Bone) poškození, může jít o jakékoliv jiné

poškození související s mnohočetným myelomem (hyperviskózní syndrom, jiná cytopenie, polyneuropatie atd.) (tabulka 4.6).

4.3 Stanovení klinického stadia dle Durieho a Salmona

Dříve užívaný systém stanovení klinických stadií MM vycházející z klasifikace Durieho a Salmona byl zaveden již v roce 1975 (tabulka 4.7). Je stále dobře použitelný a nadále doporučujeme i toto stadium u diagnózy uvádět vzhledem k možnosti srovnání výsledků léčby s dříve diagnostikovanými případy MM. Rozdělení stadií na I - III odráží rozsah nádorové masy v organismu a pokročilost onemocnění, nemá však již

Tab. 4.1 Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kritéria	Malá kritéria
1) plasmocytom (histologie tkáně)	a) v kostní dřeni 10 - 30 % plasmocytů
2) počet plasmocytů v kostní dřeni > 30 %	b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig): M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l, Nebo množství lehkých řetězců v moči Za 24 hodin > 1 g	c) přítomna osteolytická ložiska d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů IgM < 0,5 g/l IgA < 1,0 g/l IgG < 6,0 g/l
Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.	

Tab. 4.2 Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003).

MGUS	Asymptomatický Myelom	Symptomatický Myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l a/nebo počet klonálních plasmocytů v kostní dřeni ≥ 10 %	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plasmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).		V kostní dřeni jsou přítomny klonální plasmocyty a nebo je plasmocytom prokázán biopsií tkáně
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak jak je definováno v níže uvedeném v tabulce „CRAB“.
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.		Symptomatický nesekreční myelom Prokázána infiltrace kostní dřene klonálními plasmocyty, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale přítomny známky poškození orgánů.

Tab. 4.3 Kritéria solitárního kostního plasmocytomu (International Myeloma Working Group, 2003).

Pro diagnózu solitárního kostního plasmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky.

Biopsicky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.
Rentgenový snímek, MR (anebo) PET nesmí prokazovat další kostní ložiska.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.4 Kritéria solitárního mimokostního plasmocytomu (International Myeloma Working Group, 2003).

Pro diagnózu solitárního mimokostního plasmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky.

Biopsicky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Rentgenový snímek, MR (anebo) PET nesmí prokazovat další kostní ložiska.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.5 Kritéria plazmocelulární leukemie (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je $\geq 2,0 \times 10^9/l$.
Plazmatické buňky tvoří $> 20 \%$ všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze.
Monoklonální imunoglobulin může, ale nemusí být přítomen.

Tab. 4.6 **CRAB** - Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (*International Myeloma Working Group, 2003*).

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – Hyperkalcémie	Kalcium $> 2,75 \text{ mmol/l}$, nebo $0,25$ nad horní hranici normálního rozmezí
R – Selhání ledvin	Kreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$
A – Anémie	Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$, nebo 20 g/l pod dolní hranici normálního rozmezí
B – Kostní změny	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami (většinou vyžaduje kostní denzitometrii a průkaz patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření).
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. 4.7 Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle *Durieho a Salmona, 1975*.

I. stádium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace Hb $> 100 \text{ g/l}$ koncentrace Ca $< 3 \text{ mmol/l}$ normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG $< 50 \text{ g/l}$, b) M-IgA $< 30 \text{ g/l}$, c) exkrece lehkých řetězců v moči $< 4 \text{ g/24 hodin}$.	Masa TU buněk: $< 0,6 \times 10^{12}/\text{m}^2$
II. stádium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	$0,6 - 1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
III. stádium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu $< 85 \text{ g/l}$ zvýšená koncentrace Ca $> 3 \text{ mmol/l}$ pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky a/nebo zlomeninami vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG $> 70 \text{ g/l}$, b) M-IgA $> 50 \text{ g/l}$, c) vyloučení $> 12 \text{ g}$ lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	$1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
Subklasifikace: A - kreatinin $< 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/ml) B - renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$		

Tab. 4.8 Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom (*Greipp, 2005*).

Klinické stádium	Beta ₂ -mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	$< 3,5$	≥ 35
II	$< 3,5$ nebo $3,5 - 5,5$	< 35 a albumin ≥ 35
III	$> 5,5$	

v současné době nových léků jasný vztah k jeho prognóze. Podobné dělení na A-B jasně vypovídá jen o závažnosti poškození ledvin (*San Miguel, 2008*).

4.4 Stanovení prognostického International Staging Systém (ISS)

V roce 2003 vešel v platnost nový prognostický systém mnohočetného myelomu (tabulka 4.8), který je mnohem jednodušší než původní Durieho a Salmona vzhledem ke skutečnosti, že využívá pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta₂-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy. Tento systém má přesto lepší prognostický význam u nemocných léčených konvenční léčbou a autologní transplantací než D-S systém (*Greipp, 2005*). Jeho význam v době nových léků se nadále upřesňuje.

4.5 Správný a úplný zápis vstupní diagnózy mnohočetný myelom

Správným diagnostickým výstupem je např. následný vzorový zápis:

MGUS IgG-kappa, nízké rizikový
= sledování v intervalu 12 měsíců
nebo

Asymptomatický MM IgA kappa; D-S IA, ISS 1
- léčba není indikována
nebo

Symptomatický MM B-J typ kappa (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska); D-S IIIB, ISS 2
= indikováno zahájení léčby.

Literatura

- 1 Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 2009; 147: 22-42.
- 2 Durie BG. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36: 842-54.
- 3 Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20.
- 4 Hájek R, Adam Z, Maisnar V, et al. Souhrn doporučení 2009 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Trans Hematol dnes 2009; Suppl. 2: 3-80.
- 5 NCCN guidelines Multiple Myeloma, version 1.2012.
- 6 San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. Leukemia 2008; 22: 842-9.
- 7 The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-57.

5. Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby

Díky účinným lékům, jejichž základními představiteli jsou dnes bortezomib, thalidomid a lenalidomid, a rutinně prováděné vysokodávkované léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných do 65 let věku je dosahováno v primoléčbě více než 90 % léčebné odpovědi, asi 60% velmi dobré léčebné odpovědi a 30-50 % nemocných dosahuje kompletní remise onemocnění. Mezinárodní pracovní skupina zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (International Myeloma Working Group; IMWG) publikovala v roce 2006 nová kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby MM (Durie, 2006). Používání jednotných kritérií by mělo v budoucnu přinést zejména možnost snadnějšího vzájemného srovnání výsledků léčby.

5.1 Změny kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

V tabulce 5.1 je uveden současný přehled doporučených definic léčebných odpovědí. Důležitou skutečností je fakt, že u ne-

mocných s přítomností měřitelného množství monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru nebo v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progres onemocnění (PD) neliší od dřívějších kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení.

Nové kategorie jsou dvě:

„Stringent“ CR (sCR), k jejímuž stanovení je nutné provést u nemocného v CR vyšetření volných lehkých řetězců v séru (Bradwell, 2001). Stringent CR současně vyžaduje použití některé z technik ke stanovení klonality plazmocytů, neboť je vyžadována **nepřítomnost klonu plazmatických buněk**. Zde je možné využít starších a dostupnějších vyšetření kostní dřeně imunohistochemicky nebo novější imunofenotypizační vyšetření pomocí průtokové cytometrie (Rawstron, 2008).

„Velmi dobrá“ parciální remise (VGPR), která se klinicky na základě analýz zdá užitečnější než starší a dále již nedoporučovaná „near CR“ (M-Ig nula, ale imunofixace pozitivní). VGPR byla zavedena z důvodu poznání, že nemocní s touto léčebnou odpovědí mají prognózu obdobnou jako nemocní,

Tab. 5.1 Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG, 2006 a 2011.

mCR « Molecular Remission »	CR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10 ⁻⁶)
iCR « Immunophenotypic Remission »	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření min. 10 ⁶ bb. při použití > 4barevné průtokové cytometrie
sCR « stringent CR »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo imunofenotypizace
CR « Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR « Very Good PR »	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR « Partial Remission »	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin a ≥ 50% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
MR « Minimal Remission »	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
SD « Stable disease »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD « Progressive disease »	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu

u nichž bylo léčbou dosaženo kompletní remise onemocnění (Atal, 2003, Durie, 2006).

Výšetření volných lehkých řetězců v séru má kromě určení sCR význam i u nemocných s neměřitelným M-Ig, u nichž bylo nutné zavedení metodiky umožňující vzájemné srovnání dosažovaných výsledků léčby (např. nemocní s nesekreční formou MM nebo AL amyloidózou).

Dalšími dvěma zcela novými kategoriemi, se kterými se budeme do budoucna u mnohočetného myelomu setkávat a jejichž kritéria byla poprvé zveřejněna v průběhu minulého roku, jsou „immunophenotypic“ a „molecular“ CR (Rajkumar, 2011). Zatímco první z nich vyžaduje ke stanovení kvalitní průtokový cytometr a zkušený personál a je vyhodnotitelná u většiny nemocných, molekulární vyhodnocení je metodicky náročné, nejde provést bez přítomnosti vstupního vzorku a úspěšnost stanovení je asi u dvou třetin nemocných.

Minimální léčebná odpověď (MR) byla přechodně z kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi vyřazena. Při nové revizi však došlo k jejímu opětovnému zařazení, protože zejména v případě refrakterních onemocnění a velmi předlžených onemocnění může i dosažení alespoň MR znamenat jistou léčebnou odpověď, která bude mít pro nemocného klinický přínos (Anderson, 2007).

5.2 Definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu

V tabulce 5.2 jsou v přehledu uvedeny všechny klíčové intervaly a jejich zkratky. Doporučujeme je používat pro vyjádření dlouhodobého přežití i u našich nemocných **v původní anglické verzi** ve snaze o vyloučení záměny. Pro běžnou praxi doporučujeme používat celkové přežití (Overall Survival; OS); dobu do relapsu (Time to Progression; TTP). V případě, že nemocný zemřel z jiného důvodu než na MM, je nutné uvedení intervalu přežití bez progresse (Progression Free Survival; PFS), neboť TTP nelze vypočítat (viz tabulka). Velmi užitečný interval je trvání léčebné odpovědi (Duration of Response; DOR), který se počítá od dosažení parciální remise po další aktivitu onemocnění. Je jisté, že v budoucnosti přibudou další intervaly, které by měly ještě lépe vystihnout přínos určitého typu léčby. Zvláštní důraz bude kladen na intervaly vystihující dobu bez nutnosti léčby onemocnění a tím záteže pro nemocného. Z nich lze považovat za velmi věrohodný interval „Treatment Free Interval“ (TFI), definovaný jako doba od ukončení léčby do zahájení léčby další. Podobně v některých nových klinických studiích naleznete interval Time to Next Therapy“ (TNT), definovaný jako doba od zahájení léčby do zahájení léčby následného relapsu.

5.3 Stanovení relapsu nebo progresse onemocnění

V rámci nových IMWG kritérií z roku 2006 byla revidová-

na i kritéria relapsu, respektive progresse onemocnění u mnohočetného myelomu (MM) (Durie, 2006).

5.3.1 Definice RELAPSU a PROGRESSE onemocnění u mnohočetného myelomu

Oba výrazy označují aktivitu onemocnění. Základní rozdíl mezi těmito dvěma kategoriemi je ten, že jako **relaps onemocnění** označujeme novou aktivitu onemocnění po léčbě u nemocných, u kterých bylo předchozí léčbou dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná je negativní imunofixace). **Progrese onemocnění** znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot). Jako progresi označujeme i stav vyžadující léčbu dříve neléčené asymptomatické formy onemocnění.

Refrakterní myelom je definován jako onemocnění nereagující na léčbu nebo onemocnění progredující během 60 dnů od poslední léčby. Jako nereagující onemocnění přitom můžeme označit i stav, kdy pacient nedosáhne alespoň minimální léčebné odpovědi nebo stav, kdy dojde k progresi onemocnění při léčbě. Refrakterní myelom má dvě kategorie: **Relabující a refrakterní myelom** (léčba relapsu či progresse) nebo **primárně refrakterní** v případě primol léčby.

5.3.2 Hodnoty M-Ig a lehkých řetězců vyžadované ke stanovení relapsu či progresse MM

O progresi onemocnění hovoříme v případě **vzestupu koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty** v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně musí však jít o nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/l.**

Při hodnocení koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM ve sběru moči/24 hod je za progresi onemocnění považován **25% nárůst vstupní hodnoty** v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24 hod.**

5.3.3 Jiné parametry vyžadované ke stanovení relapsu či progresse MM

Mimo nárůst koncentrace M-Ig může být progresse či relaps onemocnění stanovena i na základě vzniku nového či zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání **o více než 50 % (minimálně o 1 cm)**. O progresi onemocnění může svědčit i nově vzniklá hyperkalcémie (více než 2,65 mmol/l), pokles koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo vzestup sérové koncentrace kreatininu na více než 177 μmol/l, které nelze vysvětlit jinak než aktivitou základního onemocnění (Rajkumar, 2011). V této souvislosti je někdy používán pojem tzv. klinického relapsu onemocnění.

5.3.4 Stanovení relapsu či progresse u oligosekrečních forem MM

U oligosekreční, respektive nesekreční formy MM je hod-

Tab. 5.2 Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi dle IMWG, 2006.

PFS « Progression Free Survival »	Interval od zahájení léčby do progresse <i>nebo</i> úmrtí (nejen na MM).
EFS « Event Free Survival »	Závisí na definici „event“ = pro hodnocení méně vhodná, jde o dobu PFS v některých studiích, PFS je ale preferována.
TTP « Time to Progression »	Interval od zahájení léčby do progresse <i>nebo</i> úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
DFS « Disease Free Survival »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění.
DOR « Duration of Response »	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresse nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
OS « Overall Survival »	Klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí.

nocení obtížné. Zde můžeme nově pro sledování aktivity onemocnění využít **stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l**. Při podezření na možný relaps nebo progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřeně, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10% infiltrace kostní dřeně myelomovými plazmocytami. **Novou aktivitu onemocnění může zachytit rovněž celotělová magnetická rezonance nebo PET/CT, důležité pro srovnání je však mít vyšetření provedené po ukončení předchozí léčby.**

5.4 Používání hodnotících intervalů a hodnocení léčebné odpovědi v praxi

Bohužel se stále v praxi setkáváme s nemocnými, u kterých lékař nevyhodnotil a do dokumentace nezapsal léčebnou odpověď po ukončení léčby. Je zjevné, že takový postup není akceptovatelný. Klíčovým intervalem, který by měl patřit k rutinním krokům při hodnocení úspěšnosti léčby, je TTP (Time to Progression).

Je doporučeno hodnotit léčebnou odpověď průběžně v průběhu léčby. Zcela nezbytné je zhodnocení před změnou léčby a po jejím ukončení. Dále je nemocný sledován v pravidelných intervalech (po 1-2 měsících v prvním roce od ukončení léčby a následně při stabilních parametrech aktivity onemocnění po 2-3 měsících).

Při relapsu či progresi onemocnění je nutné stanovit interval TTP, který je důležitý pro další rozhodovací proces a volbu následné léčby. Opakování stejné léčby není vhodné, je-li interval TTP kratší než 12 měsíců. Naopak je vhodné, je-li tento interval delší než dva roky.

5.5 Vybraná problematická hodnocení

V běžné praxi je jednoduché zhodnotit léčebné odpovědi a intervaly u 95 % nemocných. V některých případech však může být hodnocení obtížné:

- **U oligosekrečních myelomů** je hodnocení léčebné odpovědi obtížné. Někdy lze s výhodou použít stanovení volných lehkých řetězců, u nesekrečních myelomů ani to ne. O to více musíme dbát na pravidelné srovnání dostupných zobrazovacích technik, nejlépe magnetickou rezonancí v kombinaci s PET-CT vyšetřením. Nezbytné je častější hodnocení stavu kostní dřeně.
- **Problémem výkladu může být fluktuace negativní a pozitivní imunofixace.** Pokud se objeví poprvé imunofixace pozitivní a následně dochází k jasnému vzestupu M-Ig, je vše jasné a jedná se o relaps onemocnění. Potíž s kategorizací léčebné odpovědi nastává, když takové onemocnění nemá žádnou dynamiku po řadu let. Je to časté a jedná se přitom o novou aktivitu onemocnění. Podle zcela striktních kritérií bychom však měli od první positivity označit onemocnění jako relaps. Pro studie je to podstatné, ale pro nemocného je označení stavu onemocnění jako relaps velmi psychicky traumatizující. Pokud dochází ke kolísání velmi časně po dosažení kompletní remise (do 12 měsíců), doporučujeme v reálné praxi přehodnocení léčebné odpovědi na VGPR. Toto hodnocení plně akceptuje kolísání pozitivní a negativní imunofixace a onemocnění nemusí být označeno jako relaps. Pokud dojde k pozitivitě dříve než za 12 měsíců a následně dochází ke střídání positivity a negativity či je imunofixace stále pozitivní, je vhodné tento stav neoznačovat jako relaps, ale popsat maximální dosaženou léčebnou odpověď CR s následným kolísáním positivity imunofixace. O relapsu/progresi onemocnění lze

hovořit až když hodnota M-Ig přesáhne 5 g/l, koncentrace B-J bílkoviny moče přesáhne 200 mg/24hod, resp. dojde k nárůstu koncentrace volných lehkých řetězců v séru o více než 100 mg/l (viz výše).

- Problém arbitrárního stanovení nové aktivity onemocnění, informování nemocného a vyčkávání s léčbou až do příznaků (CRAB) vyžadujících léčbu, je často řešen každým lékařem. Je základní povinností lékaře správně stanovit dobu nové aktivity onemocnění. Uměním lékaře je vyčkat s léčbou na správnou dobu, tj. na dobu, kdy to již příznaky jasně vyžadují, ale vždy dříve než by mohlo vzniknout závažné poškození organismu nemocného novou aktivitou MM. Známky laboratorního relapsu tedy nemusí být samy o sobě důvodem pro zahájení léčby. Je psychologickou a sociální dovedností lékaře netraumatizovat nemocného zprávou o nové aktivitě onemocnění, když se s léčbou bude vyčkávat možná i roky. Samozřejmě i zde existují výjimečné situace, kam patří zejména nemocní se závažnou klinickou symptomatologií vyjádřenou v době stanovení diagnózy, zejména nemocní s B-J formou MM provázenou renální insuficiencí resp. nemocní s extenzivním osteolytickým postižením skeletu. Zde bychom se zahájením další linie léčby v případě prokázaného relapsu/progrese onemocnění neměli dlouho otálet.

5.6 Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi a dlouhodobých intervalů

Od roku 2006 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a dlouhodobých léčebných intervalů, jehož autorem je IMWG. Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových guidelines pro diagnostiku a léčbu MM v ČR (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV platí pro všechny níže uvedené doporučení).

- Jsou stanoveny kategorie mCR, iCR, sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PG pro hodnocení léčebné odpovědi.
- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS.
- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno průběžně. Vždy však před změnou léčby a při ukončení léčby s následnými kontrolami v intervalu 1-3 měsíců.
- Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.
- Pro stanovení kompletní remise (CR) je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.
- Pro stanovení „stringent CR“ je nezbytné stanovení volných lehkých řetězců v séru a klonality plazmocytů v kostní dřeni.
- Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps či progresi onemocnění.
- Je vhodné jasně stanovit **nejméně** interval TTP, tj. dobu do progresu onemocnění. Pokud tento nelze použít, je nutné stanovit interval PFS.
- U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutný monitoring pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Zásadní význam má ale i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (zvláště magnetická rezonance v kombinaci s PET-CT vyšetřením). Nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřeně.

Literatura

- 1 Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2007; 22: 231-9.

- 2 Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 26: 2495-502.
- 3 Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
- 4 Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47: 673-80.
- 5 Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73.
- 6 Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691-5.
- 7 Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al.; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93(3): 431-8.

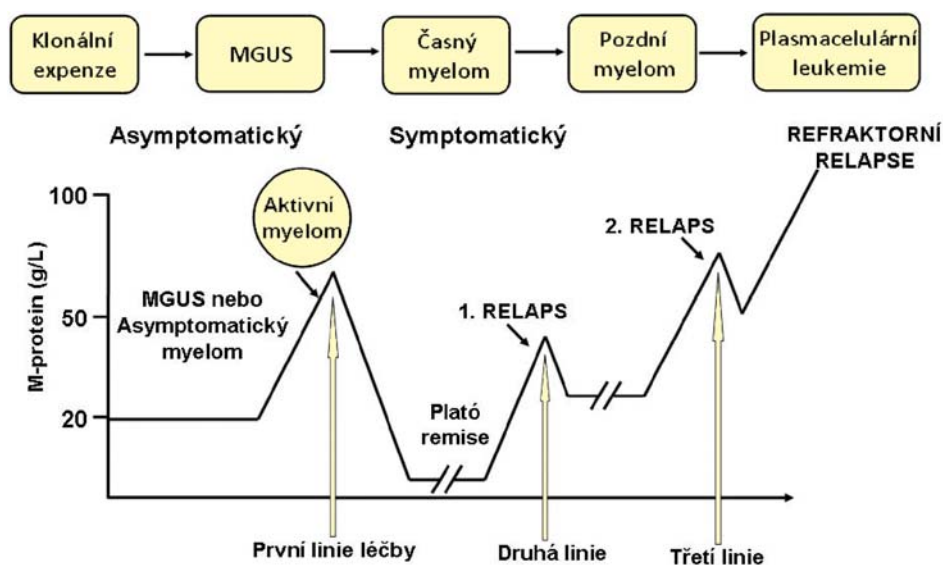
6. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom (MM) je krevní nádorové onemocnění, u kterého se v posledních letech výrazně zlepšuje dlouhodobé přežití. Zlepšení léčebných výsledků souvisí nejen se zavedením autologní transplantace krvetvorných buněk do léčebné strategie u mladších nemocných v devadesátých letech minulého století, ale zejména se zavedením nových účinných léků do běžné klinické praxe v první dekádě tohoto století, konkrétně se zavedením bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu (Kumar, 2008). Tyto nové léky již v klinické praxi opakovaně dokázaly svou vysokou léčebnou účinnost u všech věkových skupin pacientů, v primoléčbě i u onemocnění dosud rezistentních na podávanou léčbu. Nověji jsou zkoumané další inhibitory proteosomu (carfilzomib, perorální varianty) a další imunomodulační léky (pomalidomid) s cílem zlepšit či udržet léčebný efekt a snížit počet nežádoucích účinků (Offidani, 2011). Použití léků z těchto dvou skupin spolu s glukokortikoidy a alkylačními cytostatiky zásadně prodlužují život našim nemocným. Svědčí o tom řada údajů, třebaže je zjevné, že použití jednoho z účinných léků v kombinaci s glukokortikoidy a alkylačními cytostatiky nevede k vyléčení (San Miguel, 2011, Palubo,

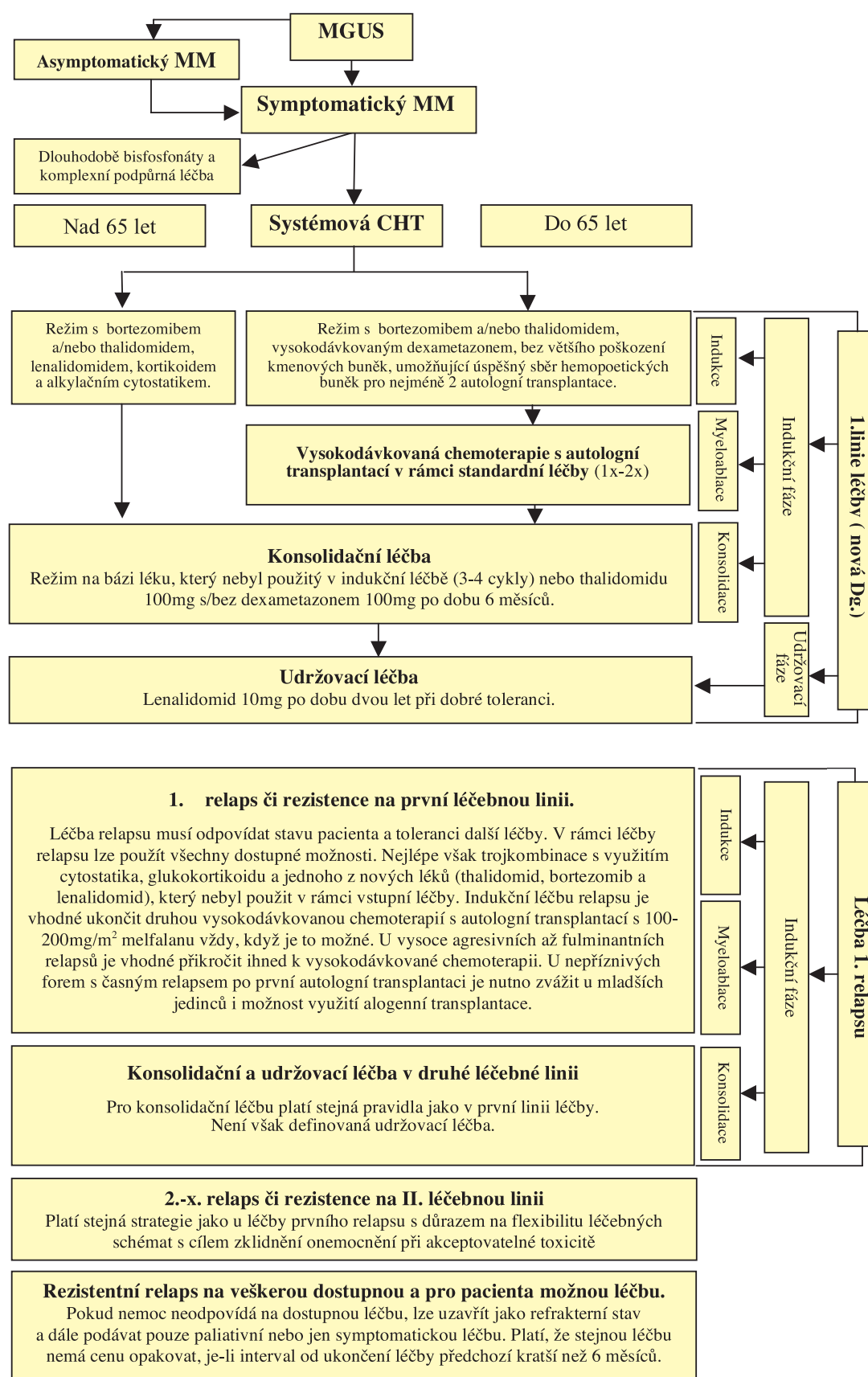
2008, Palubo, 2012). U thalidomidu a během posledních čtyřech let i u bortezomibu došlo k optimalizaci jejich dávkování, použití kombinací s jinými léky a částečně se ujasnila i délka léčby. Stávající dávkování se liší od dávkování v registračních studiích, které v některých případech, vedlo k častějšímu a vyššímu stupni nežádoucích účinků než je akceptovatelné. Po zavedení optimalizačních opatření se nežádoucí účinky podařilo výrazně snížit, aniž by došlo k poklesu účinnosti léků. Vedlejší účinky léčby, zvláště ty dlouhodobé, mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě. Nyní považujeme optimalizaci použití thalidomidu a bortezomibu za téměř ukončenou a právě probíhá optimalizace použití lenalidomidu (Palumbo, 2011). Z logiky věci vyplývá, že je optimalizace použití účinných léků nekončící proces, který v různém rozsahu čeká každý nový účinný lék. V krátké budoucnosti například zmínovaný carfilzomib a pomalidomid a bendamustin. Řada nových léků je testována v klinických studiích fáze I/II. I u MM se zkoumají moderní cílené léky, jako jsou monoklonální protilátky, inhibitory kináz či jiných cílových molekul souvisejících s některou ze signálních drah důležitých pro nádorovou buňku.

Obr. 6.1 Schéma léčby mnohočetného myelomu.

Délka remisí závisí na míře agresivity nemoci, ale také na zvolené léčbě. Relaps onemocnění během kratšího intervalu než 12 měsíců je považován za vysoce nepříznivý prognostický faktor.



Obr. 6.2 Obecný léčebný algoritmus léčby nemocných s mnohočetným myelomem



Třebaže zatím léčebné výsledky této skupiny léků zůstávají za očekáváním, jejich doba snad v budoucnu přijde.

Stávající léčebné strategie mohou vést až k vyléčení, což je téma, o kterém se nyní vážně hovoří. Mnohočetný myelom je vyléčitelný, je-li vstupně použitý intenzivní kombinovaný režim. Naopak víme, že stávajícími možnostmi léčby jakýkoliv relaps či progresi onemocnění již nevyléčíme. Významnějším faktorem než dosažení kompletní remise se stává dlouhodobé udržení kompletní remise. Kompletní remisi trvající déle než 3 roky lze označit za první milník k vyléčitelnosti (Hoering, 2009). Je potřeba zdůraznit, že ve stávajícím světle poznatků a dlouhodobých zkušeností s intenzivními režimy se otevřeně mluví o možnosti vyléčení nemocných s mnohočetným myelomem poprvé až na konci roku 2011 (San-Miguel, 2011), přičemž první ve své době provokativní oznámení možnosti vyléčení se datují do roku 2009 (Barlogie, 2009). Jde o zásadní průlom v názírání na toto nádorové onemocnění.

Jaký nemocný s MM má šanci na vyléčení a jaká je šance na vyléčení?

Vyléčitelnost je podmíněna dosažením hluboké a trvalé kompletní remise onemocnění, což je v reálné praxi nejpravděpodobnější a možné u nemocných vhodných k provedení autologní transplantace s prognosticky příznivým MM, kteří jsou léčeni intenzivní kombinovanou léčbou s dostupných nejúčinnějších postupů sestavených do komplexního bloku vstupní indukční léčby následované udržovací léčbou. Vyléčitelnost je však možná jen u nemocných s tzv. nízkým rizikem na základě genové expresního profilu a cytogenetiky (van Rhee, 2010). Je dobře vědět jakého počtu nemocných se tato šance skutečně týká. Ze všech nemocných s MM může být dnes asi 40 % indikovaných k intenzivní léčbě. Z nich je asi 80 % s nízkým rizikem, tedy 32 % ze vstupního počtu. Pro zjednodušení asi 75 % z těchto nemocných dosáhne kompletní remise (24 % ze vstupního počtu) a až v 85-90 % případech jde o dlouhodobou kompletní remisi onemocnění (21 % ze vstupního počtu) s šancí na vyléčení odhadnuté na 50-60 % (10-12 % ze vstupního počtu) (Barlogie, 2011, Haering, 2009, van Rhee, 2010). Kvalifikovaný odhad na základě dokladovatelných prací je, že šanci na vyléčení má ne více než 10 % nemocných s MM (Hájek, 2012). Přesnější a jednoznačnější údaje budeme mít k dispozici do deseti let, neboť to je doba, kdy sledování prvních skupiny nemocných s MM léčených moderními intenzivními protokoly léčby přesahe dvacet let.

Schématicky je průběh onemocnění znázorněn na obrázku 6.1.

Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexní, tedy jak protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciální léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciální léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Platí, že autologní transplantace je základní součástí léčby vždy, když je to možné. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů u jedince, kterými by se mělo zvládnout celkem 5-7 aktivit onemocnění v období deseti let od zahájení léčby, bude-li to nutné.

U nově diagnostikovaných nemocných se nejmodernější léčebné strategie používají vždy, když to jde. Jedná se o intenzivní léčbu s cílem dosažení lepší než konvenční (biochemické) kompletní remise (complete remission – CR) s nulovým paraproteinem a negativní imunofixací. Dnes máme k dispozici možnost stanovit imunofenotypovou kompletní remisi, případně molekulární remisi. U obou je jednoznačně prokázán prognostický význam (Ladetto 2011, Paiva 2011), z čehož vyplý-

vá naše doporučení léčit nemocné až do dosažení nejhlubší možné léčebné odpovědi.

Moderní protokoly používají intenzivní indukční sekvenční kombinované léčebné strategie, které zahrnují komplexní indukční léčbu a udržovací léčbu. Podobné postupy bez provedení autologní transplantace by měly být zvažované u seniorů, kde jsou ovšem důkazy o vyléčitelnosti anekdotární, léčba je méně intenzivní a více modifikovaná s ohledem na stav nemocného.

Komplexní indukční léčba zahrnuje:

- 1) vstupní indukční léčbu (2-8 cyklů kombinované léčby)
- 2) myeloablativní léčbu (1-2 autologní transplantace)
- 3) konsolidační léčbu (3-4 cykly kombinované léčby nejlépe jiné než ve vstupní části indukce)

Následná udržovací léčba lenalidomidem a případně kombinacemi léků by měla udržet navozenou remisi díky pravděpodobnému imunomodulačnímu efektu. V reálné praxi jsme doporučení udržovací léčby thalidomidem opustili z důvodu velkého množství nežádoucích účinků. Thalidomid je dnes součástí zkrácené konsolidační léčby v rámci komplexní vstupní indukční léčby, a to s doporučenou délkou podání obvykle 6 měsíců. Použití lenalidomidu zatím limituje fakt, že doposud v primoléčbě není v EU registrovaný ani v indukci ani v udržovací léčbě.

Cíle léčby u nemocných s pokročilým onemocněním jsou často mnohem skromnější, postup je velmi individuální a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4-6 měsíců může být považováno za významný léčebný úspěch. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká již téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem a bylo jednoznačně dosaženo díky novým účinným lékům použitým v relapsu onemocnění. Za důležité považujeme naučit se stanovit dlouhodobou léčebnou strategii tak, abychom mohli nemocnému nabídnout velmi účinnou léčbu i při třetím, čtvrtém a dalším relapsu onemocnění (obr. 6.2.). Velmi zjednodušeně platí, že každá další účinná léčba prodlouží přežití asi o rok.

Závěr: V roce 2012 můžeme říct, že mnohočetný myelom je pravděpodobně vyléčitelný za příznivých prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby u asi 10 % nemocných. Mnohočetný myelom v relapsu či progresi onemocnění již není stávajícími léčebnými možnostmi kromě výjimečných případů při použití alogenní transplantaci vyléčitelný. Naše dostupné léčebné možnosti jsou však takové, že dokážeme zklidnit dalších 5-6 aktivit onemocnění. Je to hlavní důvod skutečnosti, že dnes více než 30 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy.

Literatura

- 1 Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? Blood 2011 Jul 21;118(3):483.
- 2 Barlogie B, Shaughnessy JD Jr, Anaissie E, et al. Modeling for cure with total therapy (TT) trials for newly diagnosed multiple myeloma (MM): let the math speak. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 744.
- 3 Hájek R., Zahradová L.: Možnosti a limitace farmakoterapie mnohočetného myelomu. Farmakoterapie 2012, 3: 25-28.
- 4 Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD Jr, et al.: Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. Blood 2009;114(7):1299-1305.

- 5 Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
- 6 Offidani M, Corvatta L, Morabito F, al. How to treat patients with relapsed/refractory multiple myeloma: evidence-based information and opinions. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Jun; 20(6):779-93.
- 7 Palumbo A, Adam Z, Kropff M et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide(Len) Combined with Melphalan and Prednisone followed by Continuous Lenalidomide Maintenance (MPR-R) in Patients? 65 Years(Yrs) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Results from Pts Aged 65-75 Yrs Enrolled in MM-015. *Blood (ASH Annual meetings abstract)* 2011; 118(21): Abstract 475.
- 8 Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
- 9 Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008, 15;112(8):3107-14.
- 10 San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica*, 2011 Sep;96(9): 1246-8.
- 11 Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al.: Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010 Aug 26;116(8):1220-7.

7. Léčebné strategie

7.1 Základní výchozí body léčebné strategie

Naše léčebné strategie upravujeme po třech letech a věříme, že přinesou další prospěch nemocným s MM. Dosažené výsledky budou srovnány se stávajícími výsledky v homogenních souborech nemocných léčených v rutinní praxi. Účinné léčebné postupy mají být celoplošně používány, jinak není šance na významné zlepšení prognózy nemocných s MM v ČR.

Zásadním posunem v léčebné strategii je zjednodušené použití intenzivnější vstupní léčby s primárním cílem vyléčit. Cílem je dosažení co nejlepší remise (imunofenotypové CR) a především dlouhodobé kompletní remise s využitím kombinované sekvenční strategie u všech vhodných nemocných.

Naše stávající léčebné strategie vycházejí z řady vědeckých a výzkumných poznatků, z nichž při nezbytném zjednodušení lze uvést čtyři následující:

- A. **Každému MM předchází stav prekancerózy**, tzv. monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (*Landgren, 2009*). Stav od objevení se prvního klonálního plazmocytu přes MGUS, MM, refrakterní MM až po plazmocelulární leukemii na sebe navzájem navazují. U jednoho nemocného je lze považovat za jedno onemocnění měnící se v čas. Do které fáze se vstupní klonální plazmocyt vyvine u právě daného nemocného, závisí na řadě vnitřních a vnějších faktorů.
- B. **Existuje řada podtypů mnohočetného myelomu**, onemocnění je silně heterogenní. S tím souvisí i různá prognóza nemocných s MM. Všechny z dostupných klasifikací (na základě ISS, na základě cytogenetického nálezu, na základě genového expresního profilu apod.) umožňují obecně rozdělit nemocné na nemocné s vysokým, nízkým a případně středním rizikem pro dlouhodobé přežití. Bohužel však žádná z klasifikací není natolik specifická, aby jednoznačně předurčovala léčebný úspěch a prognózu u daného nemocného (*Fonseca, 2009, Munshi, 2011, 2007*).
- C. **Na základě klonální teorie a doložených důkazů z nedávné doby může existovat u jednoho nemocného s MM již vstupně při stanovení diagnózy více klonů plazmocytů s rozdílnými charakteristikami včetně senzitivity na léčbu**. Jejich poměr se u daného nemocného mění v čas a v závislosti na léčbě. Nové klony pravděpodobně mo-

hou vznikat i v průběhu léčby (*Keaths, 2012*). Toto zjištění zcela zásadně změnilo náš pohled na účinnost jednoduché léčby postavené na jediném účinném léku. Naopak je v souladu s významnými úspěchy léčby včetně možnosti vyléčení u nemocných léčených intenzivními sekvenčními léčebnými postupy sestávající z neúčinnějších léků.

- D. **Rezistence na daný lék nemusí být absolutní**. Z výše uvedené klonální teorie vyplývá, že jestliže je onemocnění rezistentní na určitý lék například při první progresi onemocnění, neznamená to automaticky, že ve čtvrté progresi onemocnění bude rovněž na daný lék rezistentní. V té době může, ale nemusí, být v kostní dřeni již přítomný v převaze klon senzitivní na lék nad klonem dříve rezistentním. V případě, že nejsou k dispozici jiné léčebné možnosti, je vhodné odzkoušet senzitivitu na dříve použité léky.

7.2 Léčebná strategie a léčebné linie

První léčebná linie, primoléčba, je léčba nové diagnózy. Druhá léčebná linie je léčba prvního relapsu či progresu.

Jedna léčebná linie zahrnuje indukční fázi a udržovací fázi léčby. Vstupní indukční fáze léčby sestává ze vstupní indukční léčby, myeloablativní léčby s podporou periferních krvetvorných kmenových buněk (platí u indikovaných nemocných) a konsolidační léčby (v délce do 6 měsíců). Udržovací léčba je definovaná zpravidla dle klinických studií až do relapsu či progresu onemocnění nebo je z různých důvodů (bezpečnost, ...) stanovena maximální délka udržovací léčby.

Základní body léčebné strategie jsou:

A. Kombinovaná léčba

Od začátku éry nových léků se snažíme používat kombinace léků. Nejlépe trojkombinace s alkylační látkou a glukokortikoidem. Kombinaci (VMP, MPT, CTD, CVD, VTD,...) volíme v rámci první i následné linie na základě výsledků randomizovaných studií, ve kterých byl jejich přínos jasně prokázán (viz jednotlivé kapitoly o léčích). Jednoznačnou preferenci některé z kombinací nelze udělat, protože chybí srovnávací studie (*Kumar, 2011*). Přínos a důležitost alkylační látky byly jasně prokázány ve studii Facon et al. (*Facon, 2006*). Ve všech úspěšných

randomizovaných klinických studiích v primoléčbě s thalidomidem a bortezomibem byla alkylační látka (melfalan, cyklofosfamid) jedním z pilířů, a je tedy vedle přiměřené dávky kortikoidů součástí i našich protokolů. Přidání thalidomidu k bortezomibu se po optimalizaci, zvláště pak po změně podání bortezomibu z i.v. na s.c. aplikaci, zdá vysoce účinnou kombinací s akceptovatelným výskytem polyneuropatií. Otázka vhodné alkylační látky do kombinace s lenalidomidem je řešena optimalizačními studiemi, na jejichž výsledky čekáme. Víme však, že melfalan to nebude. Přidání glukokortikoidu zlepšuje u všech léků účinnost. Dávky glukokortikoidů byly redukovány, neboť jsou příliš toxické a díky následným redukcím a přerušením v léčbě nemůže vyniknout přínos nových léků (*Rajkumar, 2007*).

B. Dosažení maximální léčebné odpovědi jako první průběžný cíl léčebné strategie

Změnou umožňující dnešní technologické pokroky je stanovení imunofenotypové remise (iCR) nebo molekulární remise (mCR). Za maximální léčebnou odpověď již nepovažujeme klasickou biochemickou kompletní remisi s negativní imunofixací, která znamená jen pokles počtu nádorových buněk pod určitou hranici běžnými biochemickými metodami nedetekovatelnou. Dosažení biochemické kompletní remise (dále jen CR) bylo vždy prognosticky významným faktorem (*Barlogie, 2006, Wang, 2006*). V případě použití autologní transplantace je biochemické CR dosaženo asi v 30 % (*Krejčí, 2005*), při použití nových léků v kombinovaných režimech s následnou autologní transplantací až v 50 % případů. Dosažení maximální léčebné odpovědi má zásadní vliv na dlouhodobé přežití. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) (*Van de Velde, 2007*). Dosažení CR je klíčový prognostický faktor, jehož význam na rozdíl od jiných konvenčních faktorů při použití nových léků nemizí (*Attal, 2006, San Miguel, 2008*). Bylo prokázáno, že dosažení imunofenotypové CR (iCR) hodnocené pomocí flowcytometrie, je lepší prognostický parametr než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80-90 % nemocných (*Paiva, 2011*). Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60 % nemocných, omezuje její využití v reálné praxi (*Ladetto, 2010*).

C. Sekvenční indukční fáze léčby sestávající ze tří částí: vstupní indukce-myeloablace-konsolidace

K dosažení maximální léčebné odpovědi je doporučeno použít u juniorů sekvenční léčbu v rámci intenzivní indukční fáze léčby, která sestává ze vstupní části indukce, myeloablativní léčby jako druhé části indukční fáze léčby a dostupné konsolidační léčby jiným lékem než ve vstupní části jako třetí části indukční fáze léčby. Cílem je dosažení maximálního léčebného účinku – iCR nebo až mCR (*Ladetto, 2010, Paiva, 2011*). Je zcela chybné ukončit léčbu před dosažením výše uvedených milníků, nebo pokud není dosaženo plató.

Je nutné zdůraznit, že existuje podskupina nemocných (asi 5 až 8 %; názor expertů), která nikdy nedosáhne ani biochemické CR a přesto to neznamená špatnou prognózu. Tyto nemocné lze najít mezi skupinou nemocných s pomalou reakcí na podanou léčbu a nízkým rizikem. Je pravděpodobné, že u nich dochází k „vrácení“ onemocnění do stavu podobného v MGUS fázi. S jistou zbytkovou hladinou M-Ig ve fázi plató žijí tyto nemocní dlouhodobě bez nové aktivity onemocnění. Pro jejich prognózu není rozhodující dosažení CR. Naopak by bylo chybou

za každou cenu nemocné léčit a snažit se dosáhnout CR pomocí rychlého střídání léků. Tato léčebná strategie nevede k úspěchu. Určení takové typu nemocného závisí především na klinické zkušenosti lékaře. Pomůckou při rozhodování zda jde o takový indolentní typ MM je stanovení nízkého rizika onemocnění pomocí ISS a FISH, velmi pozvolný pokles M-Ig při vstupní indukci, rovněž tak následně velmi pozvolný vzestup při progresi a již zmiňovaná nemožnost dosáhnout kompletní remise. Klíčové je, že po zastavení léčby je dlouhodobě hladina M-Ig v plató fázi.

D. Limitovaná konsolidační léčba

Pro doporučení konsolidační léčby novými léky je limitované množství jednoznačných údajů. Italský tým jasně prokázal, že použití konsolidace zásadně zlepšuje dosaženou léčebnou odpověď a dále prohlubuje remisi až molekulární remisi s jasným vztahem k lepší prognóze, respektive četnosti relapsů (*Ladetto, 2010*). Tato taktika je obdobná v případě použití tandemové vs. jednoduché autologní transplantace (viz kapitola 9), kde byl přínos rovněž prokázán randomizovanými studiemi. Naopak konvenční chemoterapie použitá jako konsolidace nepřinesla žádné zásadní zlepšení léčebných výsledků, což jsme ověřili i v naší studii CMG 2002 (*Harrousa, 2007, Hájek, 2007*). Za nejúčinnější konsolidační režim doporučený po provedení autologní transplantace lze považovat režim VTD (*Cavo, 2012*). Jako alternativu konsolidační kombinované léčby lze zvolit 6měsíční léčbu thalidomidem nebo režimem na bázi thalidomidu u nemocných, kteří neměli thalidomid v indukční fázi (např. indukce CTD s konsolidací 3-4x VMP á 2 měsíce) nebo naopak (indukční část VMP a následně 6 měsíců konsolidace thalidomid monoterapií nebo TD nebo CTD režimem). Cílem je dále zlepšit léčebnou odpověď a optimálně dosáhnout imunofenotypové remise. Thalidomid se obecně posunul z udržovací léčby do konsolidační léčby s doporučením zkrácení délky podávání (např. 6 měsíců) především z důvodu nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání.

E. Udržovací léčba

Lenalidomid 10mg (21 dnů v 28denním cyklu) je doporučenou udržovací léčbou u všech nemocných po dobu ne delší 2 let do ujasnění bezpečnosti léku (*Attal NEJM 2012, McCarthy NEJM, 2012, Palumbo NEJM 2012*). Jeho použití je možné až po registraci EU pro nově diagnostikovaný MM nebo udržovací léčbu.

F. Flexibilita protokolů s ohledem na komplexní stav nemocného

K dispozici jsou protokoly junior a senior s různou intenzitou. Vždy, když je to možné, je vhodné začínat standardním dávkováním. Nicméně u fragilních nemocných je prokázáno, že příliš intenzivní léčba vede k horším celkovým výsledkům než léčba přiměřené intenzity s menší toxicitou (*Ludwig 2011, Palumbo NEJM 2011*). K dispozici je algoritmus použití léků u fragilních nemocných (viz tab.7.1).

G. Monitorace a minimalizace nežádoucích účinků

Pečlivá monitorace nežádoucích účinků, jasná profylaktická opatření (trombóza, herpes zoster, infekce obecně, zácpa,...) a včasné zastavení léčby či včasné redukce dávky jsou efektivní kroky s cílem minimalizovat vedlejší účinky léčby. Zastavení a včasné redukce léčby jsou zvláště v ochraně nemocného před polékovou neuropatií jedině možné účinné rozhodnutí lékaře. Cílem je udržení kvality života i po ukončení léčby. Přek-

Tab. 7.1 Léčebný algoritmus pro nemocné s MM nad 65 let podle rizikových faktorů (modifikace podle *Palumbo NEJM 2011*).

Dávka úrovně 0	Dávka úrovně -1	Dávka úrovně -2
Lenalidomid 25 mg/denně den 1-21/4 týdny	15 mg/denně den 1-21/4 týdny	10 mg/denně den 1-21/4 týdny
Thalidomid 100 mg/denně	50 mg/denně	50 mg obden
Bortezomib 1,3 mg/m ² den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,0 mg/m ² den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,3 mg/m ² den 1, 15/4 týdny
Melphalan 0,2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,15 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,10 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů
Prednison 2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1,5 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů

Rizikové faktory jsou: mírná, střední nebo vysoká slabost či chatrnost vyžadující pomoc v běžném životě, v praxi i zhoršený status performance; další interní nemoci (porucha funkce některého z důležitých orgánů – srdce, ledviny, plíce, játra, jiné)

Dávka úrovně 0 je standardní dávkou pro běžné nemocné bez rizikových faktorů;

dávka úrovně -1 je vstupní dávkou u nemocných s jedním rizikovým faktorem;

dávka úrovně -2 je vstupní dávkou u nemocných s jedním rizikovým faktorem a nežádoucími

účinky léčby st. 3-4. mimo hematologické.

devším tedy “nevyrobí” těžší formu neuropatie a obecně minimalizovat stupně 3-4 nežádoucích účinků.

H. Ekonomické a racionální používání léků

Naše doporučení již v roce 2005 měla v sobě zabudovaný přísný racionální aspekt, který výrazně ekonomizuje léčbu a snižuje spotřebu léků tam, kde nelze očekávat dostatečnou účinnost. Tato pravidla jsou však překonaná a ve svém důsledku vedla k podléčení nemocných. Biochemická kompletní remise není již konečný cíl, neboť podobně jako u jiných krevních nádorů máme dnes dostupné citlivější metody a jsme schopni detekce flowcytometrické nebo molekulární remise. Naopak by bylo chybou u nemocných, kteří dosáhnou biochemické kompletní remise zastavit léčbu. U nich může být pokračování léčby zcela zásadní přínos pro dosažení dlouhodobé remise onemocnění nevyžadující léčbu po řadu let, ne-li vůbec. Podobně rozhodování o pokračování léčby po 4 cyklech indukční léčby je překonané. Změnu vyžaduje vždy neakceptovatelná toxicita, ale i polyneuropatie stupně 2, máme-li k dispozici jiný lék. Jinak by rozhodnutí o změně léčby mělo být výhradně v rukou hematologa, který je schopen lépe posoudit, zda již pomocí daného léku bylo dosaženo maximální účinnosti nebo jde o nemocného s pomalou a pozvolnou reakcí na léčbu. Dřívější limit osmi cyklů paušálně používaný SÚKL a převzatý zdravotními pojišťovnami nevychází ani z SPC, ani z výsledků registračních studií, kterými se lékař musí řídit. S ohledem na skutečnost, že v různých randomizovaných studiích je interval cyklů jiný (21, 28, 45, 62...dnů) je potřeba se, při v ČR zavedených 28denních cyklech, řídit vždy počtem aplikací. Např. Pro bortezomib se jedná o 52 aplikací (studie VISTA).

I. Respekt k biologii onemocnění a individualitě nemocného

U výrazně předléčených nemocných platí individuální postup s cílem dlouhodobější kontroly onemocnění. I stabilizace onemocnění na více než 6 měsíců s individuálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávání, lze považovat u nemocných v druhém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejichž výsledky by vedly ke stanovení jasných pravidel léčby u pokročilých onemocnění. Existuje však soubor pravidel (viz tab.7.1) pro více předléčené nemocné a pro tzv. fragilní (křehké) nemocné s řadou jiných interních onemocnění, které musí zkušený hematolog využívat (*Palumbo NEJM 2011*).

7.3 Volba optimální léčby

Zde uvádíme přehled doporučených možností léčby na základě evidence based medicine. Režimy s nejúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Thalidomid, spolu s bortezomibem a lenalidomidem mají jako jediné léky proti myelomu takovou účinnost, že i v monoterapii dosahují léčebné odpovědi asi u 1/3 významně předléčených nemocných, v kombinaci s kortikoidy pak dosahují asi 50 % léčebných odpovědí a po přidání konvenčního cytostatika do trojkombinace dosahují léčebné odpovědi až u 80-100 % nepředléčených nemocných či asi 60 % u předléčených nemocných, a to i refrakterních na jinou dostupnou léčbu. Dlouhodobé výsledky jsou již známé a jasně pozitivní ve prospěch thalidomidu a bortezomibu v primoléčbě, v případě lenalidomidu jsou zatím dostupná pozitivní data v relapsu onemocnění a pozitivní data udržovací léčby v primoléčbě. Jednotlivé klíčové citace jsou uvedeny u léků v kapitolách 8–11.

7.3.1 Volba úvodní léčby – primoléčby

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou thalidomid, bortezomib a lenalidomid dostupnými a hrazenými léky v primoléčbě mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti. Na druhou stranu je povinností lékaře udělat maximum pro naplnění doporučení. Je rovněž jeho povinností upozornit nemocného na postup lége artis a případný rozdíl v dostupnosti takového postupu díky omezené úhradě léku.

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi následujícími možnostmi:

- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednisonem je vysoce účinný režim, který lze považovat za doposud nejúčinnější režim (hodnoceno počtem dosažených kompletních remisí) u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysoko-dávkovanou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk. Jeho použití v primoléčbě je plně indikované na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem je standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysoko-dávkovanou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk, a to na základě metaanalýzy randomizovaných klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Režimy výše uvedené se záměnou alkylační látky (melfalan za cyklofosfamid). Třebaže nejsou k dispozici srovnávací studie se záměnou těchto látek, režimy s cyklofosfamidem jsou podobně účinné jako režimy s melfalanem a v řadě případů jsou lépe tolerované (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Léčba lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisone a udržovací léčbou lenalidomidem je nově zjištěný vysoce účinný režim u nemocných do 75 let, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikované na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Je nutné podotknout, že kombinace lenalidomidu s alkylačními léky doposud není optimalizovaná.
- Kombinované režimy s thalidomidem nebo bortezomibem, střední dávkou glukokortikoidu a případně cytostatikem, které nepoškozují kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, etoposid, vinkristin, cyklofosfamid,...). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Kombinace nových léků s kortikoidy nebo jejich monoterapie v případě, že je oprávněné se domnívat, že kombinovanou léčbu by nemocný netoleroval (např. vstupní cytopenie,...) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Bendamustin je účinnější než melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V primoléčbě jej rezervujeme pro případy, kdy použití cyklofosfamidu nebo melfalanu není optimální (renální insuficience nebo hepatopatie).

Kombinovaná chemoterapie bez některého z imidů nebo bortezomibu s využitím alkylačních cytostatik či glukokortikoidů nebo jejich monoterapií znamenají „podléčení“ nemocných a musí být řádně zdůvodněna (např. kontraindikace nových léků, těžká vstupní cytopenie a podobně) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

7.3.2 Volba léčby relapsu či rezistentního onemocnění

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou thalidomid, bortezomib a lenalidomid dostupnými a hrazenými léky v relapsu mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti. Na druhou stranu je povinností lékaře udělat maximum pro naplnění doporučení. Je rovněž jeho povinností upozornit nemocného na postup lége artis a případný rozdíl v dostupnosti takového postupu díky omezené úhradě léku.

Obsahuje stejné možnosti jako v případě primoléčby. K dispozici tedy jsou stejné možnosti a záleží především na době od ukončení léčby do relapsu onemocnění a stavu nemocného, který režim zvolíme. Pro klinickou praxi lze zjednodušit jak níže uvedeno (A-D) s následujícím upozorněním: jde o názor expertů a doporučení. Zatímco optimální postupy pro primoléčbu jsou jasně dané, v případě relapsu onemocnění existuje menší počet randomizovaných studií. Je však zjevné, že každý režim by měl obsahovat nový lék vždy, kdy je to možné.

A: Rezistence na léčbu (progrese kdykoliv) znamená jednoznačnou nutnost neprodlené změny režimu, je-li takový k dispozici.

B: Relaps do 1 roku od ukončení (ne zahájení!) léčby. V tomto případě řešíme pozdní problém „překonání rezistence na léčbu“ = opakovat předchozí léčbu není vhodné, pokud existují jiné dostupné léčebné možnosti.

C: Relaps 1-2 roky od ukončení léčby. Opakovat předchozí léčbu je možné, ale pravděpodobně je vhodnější zvolit režim jiný. Např. byl-li použit režim CTD v primoléčbě, pak režim VMP je vhodnou kombinací z pohledu prokřížení alkylační látky a kortikoidu.

D: Relaps po delší době od ukončení léčby než 2 roky. Opakovat předchozí léčbu je možné, zvláště pokud jde o relaps po řadě let.

Pro relaps onemocnění máme k dispozici následující léčebné možnosti

- Kombinovaný režim s bortezomibem a thalidomidem je účinnější než režim s jedním z léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Lenalidomid v kombinaci s nejméně dexametazonem je účinný režim v případě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Lenalidomid v kombinaci s glukokortikoidy a alkylační látkou či antracyklinem patří mezi vysoce účinné režimy relapsu onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Bendamustin může nahradit melfalan nebo cyklofosfamid v případě prokázané rezistence nebo v podobných případech jako v primoléčbě.

7.4 Nejdůležitější změny oproti guidelines z roku 2009 jsou následující

1. Jsou zrušena „stop rules“ (stop při CR; stop pokud není po 4 cyklech PR; stop po 8 cyklech léčby).
2. Thalidomid a bortezomib jsou doporučeny používat i současně v indukční fázi onemocnění.
3. Je doporučeno používat více intenzivní - sekvenční protokoly v indukční fázi onemocnění s využitím vlastní indukční léčby, myeloablativní léčby (u indikovaných nemocných) a konsolidační léčby.
4. Je doporučeno použít udržovací léčbu lenalidomidem.
5. Bortezomib je doporučen používat podkožně, neboť tato forma aplikace snižuje četnost polyneuropatií.
6. Bendamustin je další alkylační látkou, kterou má prokázanou účinnost u mnohočetného myelomu.
7. Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení imunofenotypové nebo molekulární kompletní léčebné odpovědi (CR) v případě primoléčby. Optimálním cílem je dosažení dlouhodobé (déle než 3 roky) kompletní léčebné odpovědi, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití.
8. Role autologní transplantace v primoléčbě a relapsu onemocnění zůstává neměnná.
9. Dávky pro seniory jsou dále modulovány tak, aby režimy byly dobře tolerované. Mohou však být použité i dávky stejné jako u juniorů.
10. Je doporučena krátkodobá (zpravidla do 6 měsíců) konsolidační léčba thalidomidem v dávce 100mg denně, pokud je tolerována, je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě. Podobně je možné zvážit konsolidaci 2-4 cykly režimu na bázi bortezomibu nebo kombinace bortezomibu a thalidomidu a 2-3 měsíce je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě, například dosažení kompletní remise onemocnění.
11. Nemocný není zpravidla zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou thalidomidem, ledaže je nemocným zcela bez problémů tolerován. Současný stav znalostí upřednostňuje udržovací léčbu lenalidomidem. Její délka je nadále upřesňována z důvodu výskytu sekundárních nádorů při dlouhodo-

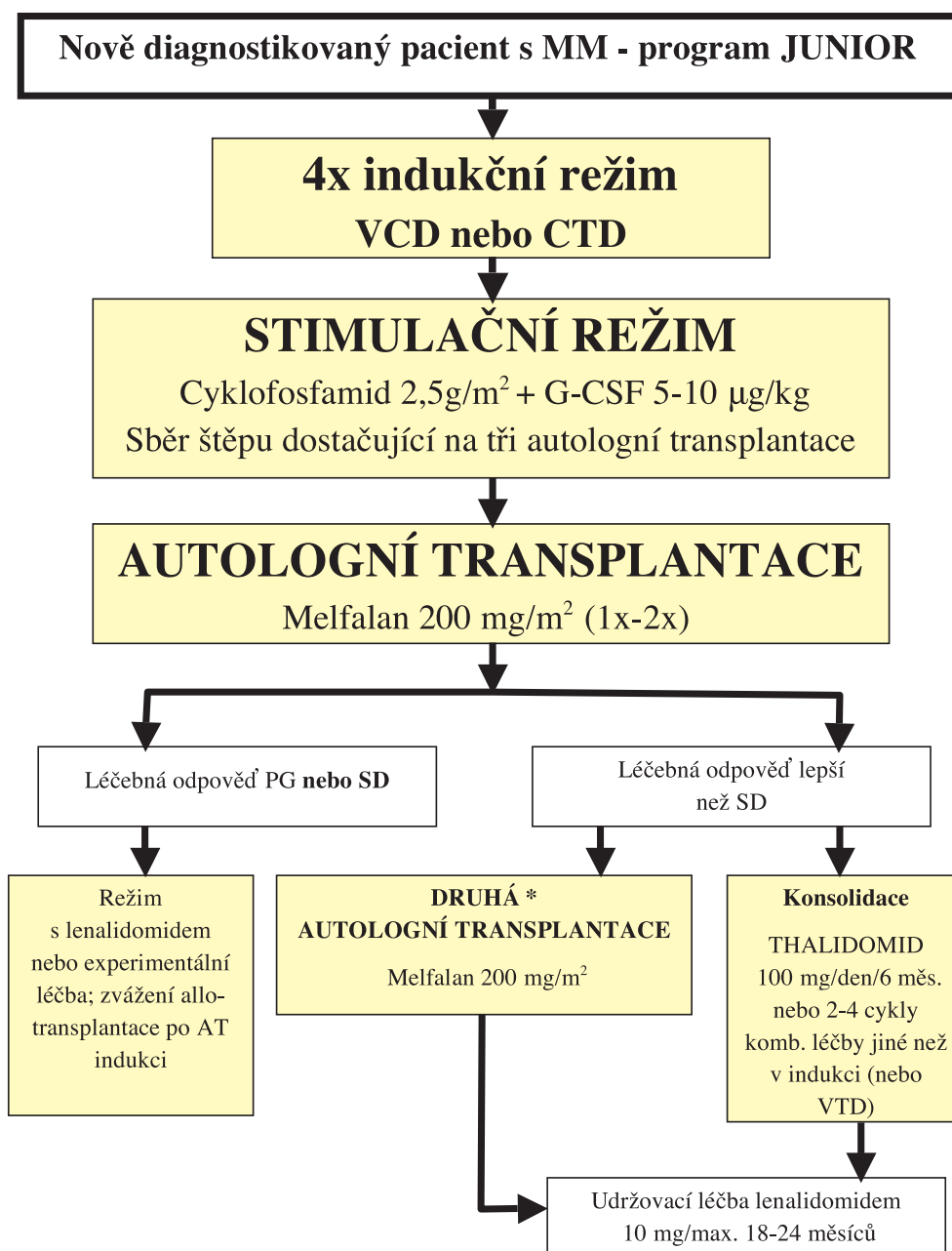
bém použití lenalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Je nutné zdůraznit, že volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkové chemoterapie). Pokud je možnost zařadit pacienta do smysluplné a pro nemocného vhodné studie, může to být pro pacienta přínosem zvláště v relapsu onemocnění.

7.5 Rozhodovací algoritmy léčby a léčebné protokoly

V tabulce 7.2 a 7.3 jsou základní možnosti léčby pro junio-ry a seniory. Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehled je v tab. 7.4 jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG“. Stávající platná verze a aktualizace jsou v tiškové verzi zaslány zájemci (tel. objednání +420 532 233 551; Mgr. Vetešníková) nebo jsou ke stažení z www.myeloma.cz (sekce mnohočetný myelom/guidelines/aktuální protokoly).

Tab. 7.2 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let – primoléčba.



* Jak autologní transplantace, udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise - imunofenotypové nebo molekulární kompletní remise v primoléčbě.

Tab. 7.3 Přehled doporučených léčebných režimů junior a senior (obsahuje jen vybrané doporučené režimy).

CTD JUNIOR				CAD JUNIOR			
Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.	Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.
	625 mg/m ²	p.o.			625 mg/m ²	p.o.	
Thalidomid	200 mg/den	p.o.	kontinuálně	Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1. – 4.
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
CTD SENIOR				CAD SENIOR			
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně	Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně	Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1. – 4.
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
CVD JUNIOR				RMP JUNIOR			
Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.	Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
	625 mg/m ²	p.o.		Alkeran	6 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 4., 8., 15.	Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	RMP SENIOR			
CVD SENIOR				Revlimid	10-15 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně	Alkeran	4 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 8., 15.	Prednison	1-2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	RCD JUNIOR			
CVD w (weekly)				Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně	Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 8., 15., 22.		(625 mg/m ²	p.o.)	
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
MPT JUNIOR				RCD SENIOR			
Alkeran tablety	9 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.	Revlimid	10-25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.	Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Thalidomid	200 mg/den	p.o.	kontinuálně	Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
MPT SENIOR				RAD JUNIOR			
Alkeran tablety	6 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.	Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.	Adriamycin	18 mg/m ² /den	i.v.	den 1.
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně	Dexamethason	40 mg/den	p.o.	den 1.-4. a 15.-18.
VMP JUNIOR				RAD SENIOR			
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 4., 8., 15.	Revlimid	10 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Alkeran	9 mg/m ² /den	p.o.	1. – 4.	Adriamycin	18 mg/m ² /den	i.v.	den 1.
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	1. – 4.	Dexamethason	20 mg/den	p.o.	den 1.-4. a 15.-18.
VMP SENIOR				RCP JUNIOR			
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 8., 15.	Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Alkeran	6 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.	Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.	Prednison	20 mg	p.o.	obden
VMP w (weekly)				RP JUNIOR			
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 8., 15., 22.	Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Alkeran	6-9 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.	Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.	RP SENIOR			
BDD vhodný u renálních selhání - intenzivní				Revlimid	15 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 4., 8., 11.	Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.
Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1., 4., 8., 11.	Režim s bendamustinem - nahrazující jinou alkylační látku			
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1., 4., 8., 15.
nebo	40 mg/den	i.v.	den 1., 4., 8., 11.,	Bendamustin	70 mg/m ² /den	i.v.	den 1., 8.
VTD w (weekly)				Dexametazon	20-40 mg	i.v.	den 1. – 4. a 15. – 18.
Velcade	1,0- 1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1., 8., 15., 22.	R – udržovací léčba studie			
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně	Revlimid	10 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.				

Všechny cykly mají režim á 28 dnů

Tab. 7.4 Přehled doporučených léčebných režimů.

Nová Dg	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Junior	CTD, CVD, BDD, VTD	MEL 200 mg/m ² 1-2x	VTD (CTD, CVD)	R- 10 mg (T -100 mg)
Senior	VMP, MPT, CVD, CTD, VTP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTD (CTP, CVP), ,	R- 10 mg (T -100 mg)
První relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Junior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, VTD, RCP, RD, RP, BP	MEL 200 mg/m ² 1-2x	VTD (CTD, CVD)	-
Senior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, RAD, RP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTP (CTP, CVP)	-
2. Relaps stejně - jako první relaps bez konsolidace				

Literatura

- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T: Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289-94.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91.
- Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Shaughnessy JD, Jagannath S, Bolejack V, Gurvey J, Hoering A, Vesole D, Desikan R, Siegel D, Mehta J, Singhal S, Munshi NC, Dhodapkar M, Jenkins B, Attal M, Harousseau JL, Crowley J.: Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2006 Oct;135(2):158-64.
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, Voillat L, Dorvaux V, Hulin C, Lepeu G, Harousseau JL, Eschard JP, Ferrant A, Blanc M, Maloisel F, Orfeuvre H, Rossi JF, Azaës I, Monconduit M, Collet P, Anglaret B, Yakoub-Agha I, Wetterwald M, Eghbali H, Vekemans MC, Maisonneuve H, Troncy J, Grosbois B, Doyen C, Thyss A, Jaubert J, Casassus P, Thielemans B., Bataille R.; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006 Feb 15;107(4):1292-8.
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, J Shaughnessy, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, S Minvielle, Neri, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, F Davies, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, O Sezer, Reiman T, L Pilarski, Avet-Loiseau H; International Myeloma pracovní skupina. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2210-21. Epub 2009 Oct 1.
- Hajek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage
- Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hulin C, Facon T, Webb I, and Moreau P: VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood*. 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
- Keats JJ, Chesi M, Egan JB et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Krejci M, Buchler T, Hajek R, Svobodnik A, Krivanova A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlicek J.: Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jan;35(2):159-64.
- Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B.: Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):18-24.
- Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, et al.: Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2077-84.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmman JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5412-7. Epub 2009 Jan 29.
- Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T,

- Goldschmidt H, Harousseau JL, Hess U, Kropff M, Leal da Costa F, Louw V, Magen-Nativ H, Mendeleeva L, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Sonneveld P, Udvardy M, Sondergeld P, Palumbo A. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16(4):388-403. Epub 2011 Mar 26.
- 15 McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarsz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1770-81.
 - 16 Munshi NC, Avet-Loiseau H. Genomics in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 15;17(6):1234-42.
 - 17 Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, Mateos MV, et al.: Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1627-33.
 - 18 Palumbo A, Anderson K.: Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
 - 19 Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1759-69.
 - 20 Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, Abonour R, Siegel D, and Greipp P: A Randomized Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone (RD) Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 74.
 - 21 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008 Aug 28;359(9):906-17.
 - 22 Shaughnessy JD Jr, Haessler J, van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Cottler-Fox M, Hollmig K, Zangari M, Mohiuddin A, Alsayed Y, Graziutti M, Epstein J, Crowley J, Barlogie B. Testing standard and genetic parameters in 220 patients with multiple myeloma with complete data sets: superiority of molecular genetics. *Br J Haematol*. 2007 Jun;137(6):530-6. Epub 2007 May 9.
 - 23 Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M: Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*, 2007;92(10): 1399-406.
 - 24 Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giralt S, and Alexanian R: Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2006; 108: 403.

8. Léčba mnohočetného myelomu

Zde uvádíme přehled používaných léků. Dostupné analýzy ze světa i naše vlastní v ČR potvrzují prodloužení dlouhodobého přežití při použití imidů a inhibitorů proteosomu (*Kumar, 2008, Krejčí, 2008*). Velmi zdůrazňovaná jsou profylaktická opatření, postupy redukce léků. V textu této kapitoly jsou podrobněji popsány výše uvedené nejúčinnější léky používané a hrazené v ČR. Režimy bez nejúčinnějších léků mají být použity jen výjimečně u nemocných s kontraindikací léků účinných, tomu odpovídá jen limitované místo v textu.

8.1 Thalidomid

Prvním zástupcem skupiny imunomodulačních léků pro léčbu mnohočetného myelomu je thalidomid. Thalidomid je teratogenní lék. Za objevem účinku thalidomidu na MM stojí kolektiv pracovníků Arkansaské univerzity v čele s prof. Barlogiem a zejména pak dr. Singhal, která publikovala první práci na toto téma (*Singhal, 1999*). Thalidomid je derivát kyseliny glutamové. Jeho mechanismus účinku není doposud plně vysvětlen a je téměř jisté, že se na celkovém efektu podílí hned několik různých zásahů na úrovni nádorové buňky a jejího okolí (*Davies, 2001*). Výsledným efektem thalidomidu a obecně imunomodulačních látek tedy mů-

že být kombinace přímého i nepřímého inhibičního efektu na růst myelomových buněk (*Hájek, 2005*).

V České republice se používal thalidomid darovaný firmou Grünenthal od roku 2000 u vybraných nemocných s relabujícím MM. Od roku 2004 byl dovážen a hrazen v rámci Specifického léčebného programu. Od roku 2007, kdy byl registrován v EU, je plně hrazen v primoléčbě nemocných s MM. V České republice se používá Myrin (Lipomed AG) v době vydání guidelines používaný jak v primoléčbě, tak v léčbě relapsu onemocnění. Na Slovensku se do roku 2009 používal generický thalidomid podobně jako v ČR. Nyní se používá Thalidomide (Celgene), který byl registrován v EU v dubnu 2008 a schválený na léčbu v SR v červenci 2009. Má povinný program minimalizace rizika a je plně hrazený.

8.1.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Thalidomid u relabujících a refrakterních MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Na základě dvou systematických analýz klinických studií fáze II. s využitím monoterapie thalidomidu u relabujících a refrakterních nemocných s MM lze shrnout, že v monoterapii dosahuje thalidomid léčebné odpovědi u asi 30 % nemocných s mediánem přežití 14 (5-58) měsíců, což jsou

podobné výsledky jako pro monoterapii dexametazonu (*Glasmacher, 2006, Prince, 2007*). Nejčennější srovnání a ujasnění významu thalidomidu u RRMM poskytla randomizovaná klinická studie "Optimum" srovnávající monoterapii thalidomidu (100 mg vs. 200 mg vs. 400 mg) s dexametazonem RRMM (*Kropff, 2011*). Celková léčebná odpověď byla v ramenech DEX, THAL 100, THAL 200 a THAL 400 25 %, 21 %, 18 %, a 21 % s minimem kompletních remisí (2-3 %) a mediánem TTP 6,1; 7,0; 7,6; a 9,1 měsíců. Celkové přežití bylo podobné, ale medián trvání léčebné odpovědi (Duration of Response; DOR) byl signifikantně prodloužen v ramenech s thalidomidem. Ve studii byly pozorované všechny obvyklé nežádoucí účinky thalidomidu, které byly jasně závislé na kumulativní dávce. Studie Optimum tak potvrdila již známou desetiletou klinickou zkušenost z kombinovaných režimů, tj. že dávka 100-200 mg je optimální z pohledu vyváženosti účinnosti a nežádoucích účinků. Podobné výsledky přinesla francouzská studie, která jasně prokázala, že 400 mg oproti 100 mg denně nepřináší žádné zlepšení výsledků léčby, jen vyšší toxicitu léčby (*Yakoub-Agha, 2012*).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Vyšší počet léčebných odpovědí 46 % (95 % CI 42–51 %) byl pozorován při analýze studií u RRMM s použitím thalidomidu s dexametazonem (*Von Lilienfeld-Toal, 2008*). Byla publikovaná řada studií s využitím troja čtyřkombinací. Nejčennější výstupy představuje randomizovaná klinická studie srovnávající režim VTD (bortezomib, thalidomid a dexametazon) s režimem TD (thalidomid a dexametazon) u nemocných s MM progredujících po autologní transplantaci (*Garderet JCO, 2012*). Počet kompletních remisí (CR) a „near-CR“ byl významně vyšší ve skupině VTD (45 % vs. 25 %, $p=0,001$). Medián PFS byl statisticky významně delší pro VTD skupinu (19,5 vs. 13,8 měsíců; hazard ratio; 0,6; 95 % CI, 0,44-0,80; $p=0,001$). U celkového přežití ve dvou letech byl pozorován trend k prodloužení při použití režimu VTD (71 % vs. 65 %, $p=0,093$), přičemž medián DOR byl ve skupině VTD signifikantně delší (17,2 vs. 13,4 months, $p=0,03$). Při konvenčním intenzivním podání bortezomibu v kombinaci s 200 mg thalidomidem však stupeň 3 periferní neuropatie u režimu VTD dosáhl 31 % oproti 14 % při TD ($p=0,001$) (*Garderet JCO, 2012*).

Thalidomid u nově diagnostikovaných MM (NDMM)

Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt thalidomidu v monoterapii u NDMM.

Dnes se používá thalidomid především v kombinovaných režimech, které dnes patří mezi standardní postupy současnosti u nově diagnostikovaných nemocných s MM. U juniorů, nemocných indikovaných k autologní transplantaci, vedlo retrospektivní srovnání indukčních předtransplantačních režimů 4x VAD a 4x TD italských autorů (*Cavo, 2005*) vždy u 100 pacientů k přesvědčivě lepším výsledkům skupiny TD (celková léčebná odpověď 76 % vs. 52 %). Podobně dopadlo srovnání TAD vs. VAD ve stejné indikaci v randomizované studii HOVON 50/GMMG-HD3, ve které celková léčebná odpověď byla po 4x TAD 80 % a po 4x VAD 63 %. Tyto výsledky se navíc promítly i do lepší léčebné odpovědi po provedení autologní transplantace (*Lokhorst, 2005*). Morgan a spol. prokázali ve studii MRC IX signifikantní zvýšení léčebných odpovědí pomocí režimu CTD oproti konvenčnímu indukčnímu režimu (82,5 % vs. 71,2 %; OR 1,91; 95 % CI 1,44-2,55; $p<0,0001$) a tyto rozdíly v léčebné odpovědi byly sledovatelné i po následném provedení autologní transplantace (CR po transplantaci 50,0 % vs. 37,2 %; $p=0,00052$). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v PFS a OS, třebaže byl pozorovaný trend pro lepší OS při použití režimu CTD (*Morgan, 2012*).

Ve všech studiích byla potvrzena možnost následného sběru dostatečného počtu kmenových buněk nejméně pro dvě autologní transplantace po podání thalidomidu, třebaže je sběr obtížnější než při konvenčním režimu VAD používaném v minulosti. Režim obsahující thalidomid (v našich guidelines doporučený režim CTD) je tedy lepším a vhodnějším režimem v primoléčbě pro nemocné s plánovanou autologní transplantací.

Ještě pozitivnější jsou výsledky pro seniory. K dispozici jsou dnes výsledky celkem osmi velkých randomizovaných klinických studií, v šesti z nich byl srovnáván a potvrzen zásadní přínos přidání thalidomidu k původnímu standardu léčby, kombinaci melfalanu s prednisonem [MPT vs. MP] (*Palumbo, 2008, Facon, 2007, Hulin, 2009, Wijermans, 2010, Waage, 2010, Bek-sac Eur J hematol, 2011*). Přehled randomizovaných klinických studií je uveden v tabulce 8.1. Kromě významně lepší celkové léčebné odpovědi (5 z 6 studií) a prodloužení doby do relapsu onemocnění (4 ze 6) bylo zlepšeno i celkové přežití ve dvou francouzských studiích (IFM 99-06 a IFM 01-01). Ve francouzské studii IFM 99-06, dosáhl režim MPT (Melfalan + Prednison + Thalidomid) lepších výsledků nejen oproti standardnímu režimu MP (PFS 17,8 vs. 27,5 měsíce), ale i oproti režimu s využitím 2x 100 mg/m² melfalanu s podporou periferních kmenových buněk (PFS 19,9 vs. 27,5 měsíce; $p<0,0001$) (*Facon, 2007*). Dvě metaanalýzy jednoznačně potvrdily přínos MPT režimu v primoléčbě (*Fayers, 2011, Kapoor, 2011*). Přínos přidání thalidomidu k režimu MP statisticky významně zlepšil celkové přežití (HR = 0,83; 95 % CI 0,73-0,94; $p=0,004$), což v reálné praxi znamená prodloužení mediánu celkového přežití o 6,6 měsíců (32,7 vs. 39,3 měsíce pro MPT), respektive o 20 % oproti režimu MP (*Fayers, 2011*). Podobně platilo pro PFS (20,3 vs. 14,9 měsíce HR = 0,68; 95 % CI 0,61-0,76; $p<0,0001$). Nebylo pozorované, že by výsledky léčby ovlivňovaly známé prognostické faktory. Nebyl pozorovaný rozdíl v přežití od následné progresu v závislosti na typu léčby (*Fayers, 2011*). Morgan a spol. porovnali v randomizované klinické studii režim CTD (cyklofosfamid, thalidomid a dexamethasone oproti MP režimu (*Morgan, 2011*). I v této studii byla léčebná odpověď signifikantně lepší ve skupině CTD (63,8 % vs. 32,6%; $p<0,0001$) s vyšším počtem CR (13,1 % vs. 2,4 %) a celkové přežití korelovalo s hloubkou léčebné odpovědi ($p<0,0001$) a příznivým nálezem chromozomálních abnormalit ($p<0,001$), třebaže rozdíly v PFS a OS nebyly celkově pozorované (*Morgan, 2011*).

Příliš intenzivní nebo nesprávně používání kombinace léků a jejich dávek mohou být pro seniory příliš velkou zátěží a toxicita režimu negativně ovlivní celkové výsledky. Příkladem je randomizovaná klinická studie srovnávající režim MP oproti režimu thalidomid dexametazon (TD). Ve studii bylo sice dosaženo lepší léčebné odpovědi pomocí režimu s thalidomidem (ORR 69 % vs. 50 %), ale kombinace vstupní dávky thalidomidu 400 mg s vyšší dávkou glukokortikoidu vedla k vysoké toxicitě zvláště u starších věkových skupin. To mělo negativní dopad na dobu do relapsu a celkové přežití v rameni TD, takže celkové výsledky režimu TD byly horší než standardně používaného režimu MP (*Ludwig, 2009*).

Naše zkušenosti s režimem CTD jsou pozitivní jak v primoléčbě, tak v relapsu onemocnění a byly opakovaně prezentovány (*Zemanová, 2008, Krejčí, 2011*). První analýzy jsme publikovali již v roce 2008 u 126 nemocných s relabujícím myelomem s dobou sledování 22 měsíců. Celková léčebná odpověď byla 71,6 % včetně 15,6 % CR a 4,6 % VGPR. Medián intervalu TTP byl 15 měsíců, OS od zahájení léčby CTD režimem 31,5 měsíce a DOR 15,2 měsíce. Nebyly pozorované rozdíly u všech intervalů mezi režimy senior a junior (*Zemanová, 2008*).

Tab. 8.1 První linie léčby u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu (phase III studies).

Reference	# pts	CTx	Overall Response Rate (%)	Median PFS (months)	Median TTP (months)	Median OS (months)
Ludwig 2009	289	TD vs. MP	68 vs. 50	16,7 vs. 20,7	21,2 vs. 29,1	41,5 vs. 49,4
Palumbo 2008	255	MPT vs. MP	76 vs. 48	21,8 vs. 14,5	n.a	45,0 vs. 47,6
Facon 2007	321	MPT vs. MP	76 vs. 35	27,5 vs. 17,8	n.a	51,6 vs. 33,2
Wijermans 2009	344	MPT vs. MP	66 vs. 47	14,0 vs. 10,0	n.a	37,0 vs. 30,0
Waage 2010	357	MPT vs. MP	33 vs. 34	16,0 vs. 14,0	20 vs. 18	29,0 vs. 32,0
Hulin 2009	232	MPT vs. MP	62 vs. 31	24,1 vs. 19,0	n.a	45,3 vs. 27,6
Mateos 2008	246	VMP vs. VPT	78 vs. 78	n.a	n.a	n.a
Palumbo 2008	393	VMPT vs. VMP	55 vs. 42	84 % vs. 76 % ve 2 letech	n.a	90 vs. 89 % ve 3 letech
Morgan 2011	849	CTD vs MP	64 vs. 33	13,0 vs. 12,4	n.a	33,2 vs. 30,6

Abbreviations:

pts: patients; CTx: chemotherapy; CR: complete response rate; OS: overall survival; TD: thalidomide plus high-dose dexamethasone; D: dexamethasone;

MP: melphalan plus prednisone; RD: lenalidomide plus high-dose dexamethasone; Dd: lenalidomide plus low-dose dexamethasone; MPT: MP plus thalidomide; VMP; MP plus bortezomib; VPT: bortezomib, prednisone, thalidomide; VMPT: VMP plus thalidomide; y: year; ms: months; n.a: not applicable

Recentní analýza České myelomové skupiny u 1156 nemocných léčených thalidomidem v letech 2000 – 2011 potvrdila účinnost thalidomidových režimů jak v primoléčbě, tak v léčbě relabujícího MM. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 63,6 % včetně 13,6 % CR a 22,0 % VGPR. Celkové přežití od zahájení léčby (se zahrnutím nemocných v primoterapii včetně transplantovaných jedinců) činilo 41,9 měsíců a interval TTP 16,6 měsíců. Byla potvrzena vyšší účinnost v kombinovaných režimech (CTD, MPT, VTD, CVTD) oproti režimu TD i monoterapii thalidomidem (TTP 18,1 vs. 12,2 vs. 9,1 měsíců). Lepší výsledky byly dosaženy u nemocných léčených thalidomidem v primoterapii ve srovnání s léčbou progresivní onemocnění. Významný efekt (ORR 33,3 %) byl potvrzen též při opakované léčbě thalidomidem v pozdních fázích onemocnění (Minařík, 2012).

8.1.2 Jiná závažná pozorování

V několika klinických studiích se nejhůře vedlo nemocným s delecí chromozomu 13 a hypodiploiditou (Barlogie, 2001 a 2003). I jiné studie následně prokázaly, že thalidomid nepřekonává negativní prognostický význam delece chromozomu 13 (Attal, 2005). Nejrobustnější data přinesla analýza provedená Morganem a spol. ve studii MRC IX (CTD vs MP u seniorů; CTD vs konvenční indukce u juniorů před transplantací) výše uvedené. Nemocní byli klasifikováni jako MM s příznivým nebo nepříznivým FISH cytogenetickým nálezem, přičemž nepříznivý FISH nález znamenal přítomnost některé z následujících chromosomálních abnormalit [zisk 1q, t(4;14), t(14;20), t(14;16) a del(17p)]. Příznivý FISH cytogenetický nález zahrnoval hyperdiploiditu, del(1p32), t(11;14), and t(6;14). Nemocní neindikovaní k transplantaci s nepříznivým nálezem měli zásadně horší PFS (medián 12 vs. 14 měsíců) i OS (medián 24 vs. 37 měsíců) (Morgan, 2011). Při použití režimu CTD došlo k pozitivnímu vlivu na celkové přežití jen u skupiny s příznivým nálezem a toto zjištění se týkalo jak seniorů, tak juniorů (Morgan, 2011, Morgan, 2012).

Z analýz České myelomové skupiny a řešených grantů v ČR vyplývá, že thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv chromosomálních abnormalit určujících špatnou prognózu. Thalidomid nemusí být redukován v případě renální insuficience (viz kapitola 12) nicméně v metaanalýze bylo prokázáno, že u nemocných s kreatininem nad 176 umol/l je snížen jeho přínos pro nemocné s MM z pohledu intervalu PFS, zatímco celkové přežití není ovlivněno (Fayers, 2011).

8.1.3 Vedlejší účinky a tolerance thalidomidu

Použití thalidomidu má svá rizika a je prováděno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho teratogenního účinku. Ve stávajících guidelines zachováváme bezpečnostní doporučení uplatněná dříve ve Specifickém léčebném programu. Pro ženy s možností otěhotnění je použití thalidomidu kontraindikací a lék by jim neměl být podáván, pokud je k dispozici jiný účinný lék bez teratogenního efektu (např. bortezomib). Toto není velkou limitací, neboť medián věku nemocných s mnohočetným myelomem je kolem 65 let a jen nepatrný počet žen (odhadem < 0,5 %) tak z tohoto důvodu thalidomid nedostane. Těmto ženám bude nabídnutý nejméně stejně účinný léčebný režim na bázi bortezomibu. K použití thalidomidu je vázán bezpečnostní program, který musí být vždy dodržen (Hájek, 2005).

Mezi časté, léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří: senzomotorická polyneuropatie, tromboembolismus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergický exantém.

Nejdůležitějšími z nich je senzomotorická polyneuropatie, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalidomidu. Neexistuje prevence a jediným správným krokem je velmi včasné zastavení léčby thalidomidem. Redukční kroky jsou možné, ale v řadě případů se jen zpomalí zhoršování neuropatie. Pro thalidomidovou neuropatii je charakteristické, že její reverzibilita je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době. Druhým nejvýznamnějším rizikem použití thalidomidu je zvýšená četnost tromboembolických komplikací, zejména při použití kombinovaných režimů. Existuje proto doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci, nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové u méně rizikových nemocných (viz kapitola 16). Dalším nepříjemným vedlejším účinkem je zácpa. Především u starších nemocných a nemocných užívajících analgetika s podobným vedlejším účinkem může při nepozornosti vzniknout až ileózní stav. Preventivní upozornění na vhodná dietetická opatření a profylaktické podávání laxativ (např. Lactulosa 1 lžice denně) jsou přiměřená opatření. Výměna léků tlumících bolest za lék bez vedlejšího účinku zácpy je někdy nutností a dalším vhodným opatřením (Hájek, 2005). Méně závažné nežádoucí účinky – třes, suchá kůže a sliznice, spavost – se při nižších dávkách vyskytují ojediněle a dobře re-

Tab. 8.2 Detailní analýza randomizovaných klinických studií v primoléčbě s thalidomidem nebo bortezomibem oproti melfalanu s prednisonem.

	GIMEMA ¹	IFM 99-06 ²	IFM 01-01 ³	Nordic ⁴	HOVON ⁵	VISTA ⁶
Ramena studie	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. VMP
Počet pacientů	331	447 (3 ramena)	232	357	301	682
Věk pacientů			medián 78,5 let	průměr 75 let	medián 72 let	
Melfalan	4 mg/m ² den 1–7	0,25 mg/kg den 1–4	0,20 mg/kg days 1–4	0,25 mg/kg den 1–4	0,25 mg/kg den 1–5	9 mg/m ² den 1–4
Prednison	40 mg/m ² den 1–7	2 mg/kg den 1–4	2 mg/kg den 1–4	100 mg den 1–4	2 mg/kg den 1–5	60 mg/m ² den 1–4
Thalidomid (Bortezomib)	100mg/den	max 400mg/ den	100 mg/den	200–400mg/ den 200 mg/den*	1,3mg/m ² /den 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cyklus 1-4)	a den 1, 8, 15, 22, 29 (cyklus 5-9)
Interval mezi cykly	4 týdny	6 týdnů	6 týdnů	6 týdnů	4 týdnů	6 týdnů
Počet cyklů	6+	12	12	až do relapsu	až do relapsu	9
ORR% (CR+PR)	48 vs. 76	35 vs. 76	31 vs. 62	28 vs. 42	47 vs. 63	35 vs. 71
CR+VGPR (%)	12 vs. 37	7 vs. 47	7 vs. 29	6 vs. 15	9 vs. 29	10 vs. 45
CR (%)			1 vs. 7	3 vs. 6 **	1 vs. 1	5 vs. 35
Doba do relapsu/ progrese (PFS/TTP) (měsíce)	14,5 vs. 21,8 medián p=0,004	17,8 vs. 27,5 medián p<0,0001	19,0 vs. 24,1 medián p=0,001	14,0 vs. 16,0 (PFS; ns.) 18,0 vs. 20,0 (TTP; p=<0,05)	MP=MPT (PFS; p= ns.) MP<MPT	(EFS;p<0,001) 16,6 vs. 24,0 p<0,000001
Celkové přežití (měsíce)	47,6 vs. 45,0 medián p=0,79	33,2 vs. 51,6 medián p<0,001	27,7 vs. 45,3 medián p<0,001	29,0 vs. 33,0 medián p=ns.	MP = MPT p=ns.	nedosažen medián p<0,0078
Doba sledování	38,1 měsíce	51,5 měsíců	24,0 měsíců	36,0 měsíců	-	16,8 měsíců

*50 mg udržovací léčba ve studii HOVON; ** (CR/nCR); ns – nesignifikanční;

(1) Palumbo A, et al.: Lancet. 2006;367:825-31 a Palumbo A, et al. Blood 2008, 112, 8: 2998-9; (2) Facon T. et al.: Lancet. 2007, 6;370(9594):1209-1218; (3) Hulin C., et al.: Blood 2007; 110, 11(Suppl): 31a (abstr. 75); (4) Gulbrandsen N., et al.: Haematologica 2008, 93 (Suppl): 84 (abstr. 0209); (5) Wijermans P, et al.: Haematologica. 2008, 93 (Suppl): 178 (abstr. 0440); (6) San Miguel, et al.: N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17

agují na snížení dávky. Ojedinele se rovněž vyskytuje alergická reakce v podobě generalizovaného zarudnutí kůže. Hematologická toxicita je minimální a zpravidla může provázet léčbu jen nekomplikovaná neutropenie a výjimečně trombocytopenie (Hájek, 2005).

8.1.4 Dávkování thalidomidu a délka léčby

Původní startovací dávky 400–800 mg byly rychle přehodnoceny, neboť toxicita (neuropatie, spavost a zácpa) byla extrémní (Singhal, 1999). I malé dávky 50–100 mg mají u jisté podskupiny nemocných významnou léčebnou účinnost (Durie, 2002, Maisnar, 2007). Optimální startovací dávkou je 200 mg v monoterapii a 100–200 mg v kombinovaných režimech pro indukční léčbu a 100 mg pro konsolidační nebo udržovací léčbu (Hájek, 2005). Je třeba zdůraznit, že žádná ze studií srovnávající MPT/CTD vs MP nebyla naplánovaná ke zjištění optimální dávky a délky léčby. Je však zřejmé, že studie s plánovanými 12 cykly (francouzské studie a turecká studie) měly podobné výsledky jako ostatní studie s naplánovanou léčbou až do relapsu onemocnění (Fayers, 2011, Morgan, 2011). Důvodem je toxicita thalidomidu, která nedovolí delší než roční použití thalidomidu u více než poloviny nemocných. Podobně asi 2/3 nemocných ukončí předčasně plánovanou udržovací léčbu dávkou 100 mg thalidomidu v monoterapii z důvodů nežádoucích účinků. Lze odvodit, že délka indukční léčby nad 12 měsíců by měla být povolena jen u nemocných bez nežádoucích účinků, zvláště polyneuropatie. Ze stejného důvodu je dnes trendem používat thalidomid ne jako dlouhodobou udržovací léčbu, ale spíše

konsolidační léčbu po limitované dobu (zpravidla ne déle než 6 měsíců).

Souhrnem, lék je používán perorálně v běžné dávce 100–200 mg denně večer před spaním. Dávka thalidomidu může být dále upravena při nutnosti redukce na 100 % dávky obden nebo 50 % dávky denně (není jasné, co je lepší). I když je zjevné, že rychlost a hloubka léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, i minimální dávky (25–50mg) mohou být u určitých nemocných velmi účinné. Délka léčby nad 12 měsíčních cyklů by měla být realizována jen u nemocných s minimálními nežádoucími účinky a bez thalidomidem indukované polyneuropatie vyššího stupně než 1.

8.1.5 Doporučení pro léčbu thalidomidem

- **Thalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Je doporučeno používat thalidomid v běžné dávce 100–200 mg denně večer před spaním v indukční léčbě a 100 mg v udržovací léčbě nebo lépe krátkodobé konsolidační léčbě. Minimální dávka není stanovena. I denní dávky 25–50 mg mohou být u určitých nemocných velmi účinné (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

- **Thalidomid může být prvním lékem volby u MM s renálním selháním, pokud není k dispozici jiný účinnější a bezpečnější lék. U nemocných s kreatininem nad 176 µmol/l má limitovaný přínos pro prodloužení doby do relapsu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací a neměl by tedy být lékem první volby u takto definovaných vysoce rizikových nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové jako profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití thalidomidu večer před spaním (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časné redukce dávky a časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Počet cyklů doporučených v indukční fázi na základě randomizovaných studií je nejméně dvanáct a v případě dobré tolerance a absence thalidomidem indukované polyneuropatie lze u vybraných nemocných v léčbě pokračovat. V případě využití thalidomidu jako udržovací léčby v monoterapii je doporučením expertů nepoužívat thalidomid až do relapsu, ale použít maximálně roční léčbu či kratší tzv. konsolidační léčbu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Udržovací (případně konsolidační) léčba režimem s thalidomidem je účinná, ale u většiny nemocných příliš toxická. Měla by být vždy zvážena léčebnou modalitou po provedení vstupní indukční a případně myeloablativní léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

- 1 Attal M., Harrousseau JL., Leyvraz S., et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01
- 2 Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577 až 582.
- 3 Barlogie B. Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol* 2003; 40(Suppl 4):33-38.
- 4 Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86(1):16-22. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01524.x. Epub 2010 Nov 22.
- 5 Cavo M., Zamagni E., Cangini D., et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for

- autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 2005, 1, 35-39.
- 6 Davies FE, Raje N, Hideshima T et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 3495-3496.
 - 7 Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002;29 (Suppl 17): 34-38.
 - 8 Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateaux C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18
 - 9 Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials.
 - 10 Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Caillot D et al. for the EBMT MMVAR and the IFM 2005-04 study investigators*: Superiority of the Triple Combination "Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone" over the Dual Combination "Thalidomide + Dexamethasone" in Multiple Myeloma Patients Progressing or Relapsing after Autologous Transplantation: The MMVAR Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012 May 14. [Epub ahead of print].
 - 11 Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, Kolb B, Chateaux C, Hertenstein B, Onida F, Ludwig H, Ketterer N, Koenecke C, van Os M, Mohty M, Cakana A, Gorin NC, de Witte T, Harousseau JL, Morris C, Gahrton G. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82. Epub 2012 May 14.
 - 12 Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlueter M. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(5):584-93. Review.
 - 13 Hájek R, Maisnar V, Krejčí M: Thalidomid. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2005;19:43-46.
 - 14 Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP and others. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in pa-

- tients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
- 15 Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011 Apr;25(4):689-96.
 - 16 Krejci M, Hajek R, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Havlikova K, Mayer J, Vorlíček J.: Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl.1): Abstr. 1358.
 - 17 Krejci M, Gregora E, Straub J, Minarik J, Scudla V, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Zahradova L, Buchler T, Mayer J, Hajek R. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2011 Dec;90(12):1441-7. Epub 2011 Mar 5.
 - 18 Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebis P, Goranov S, Hulin C, Bladé J, Caravita T, Avet-Loiseau H, Moehler TM, Pattou C, Lucy L, Kueenburg E, Glasmacher A, Zerbib R, Facon T. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*. 2012 May;97(5):784-91. Epub 2011 Dec 1.
 - 19 Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
 - 20 Lokhorst, HM., Breitkreuz, B., van der Holt, E., et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
 - 21 Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R and others. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:3435-42.
 - 22 Maisnar V, Radocha J, Büchler T, Bláha V, Malý J, Hájek R.: Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol*. 2007, 79(4):305-309.
 - 23 Minařík J., Píka T., Bačovský J., Ščudla V.: Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu po 10 letech – může nás ještě překvapit? Olomoucké hematologické dny 2012, abstrakt.
 - 24 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Byrne JL, Roddie H, Rudin C. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1231-1238.
 - 25 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Johnson PR, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Russell NH, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):442-50. Epub 2011 Nov 4.
 - 26 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Johnson PR, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Russell NH, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):442-50. Epub 2011 Nov 4.
 - 27 Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008, 15;112(8):3107-14.
 - 28 Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):46-55.
 - 29 Singhal S, Mehta J, Desikan R et al: Antitumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-1571.
 - 30 von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, Naumann R, Bargou R, Cook G, Glasmacher A. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2008 Oct;81(4):247-52. Epub 2008 Jul 10. Review.
 - 31 Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group: Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1405-12.
 - 32 Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3160-6. Epub 2010 Jun 1.
 - 33 Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, Doyen C, et al.: Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome. *Eur J Haematol*. 2012; 88(3): 249-59.
 - 34 Zemanova M, Scudla V, Adam Z, Gregora E, Pour L, Minarik J, Pavlíček P, Píka T, Bačovský J.: Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma. *Neoplasma*. 2008;55(4):345-9.
 - 35 Zemanová, M., Ščudla, V., Hájek, R., Gregorova, E., Minařík, J., Pour, L., Pavlíček, P., Bačovský, J., Píka, T., Adam, Z. Přínos režimu CTD (Cyklofosfamid, Thalidomid, Dexametazon) v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*, 2008, roč. 14, č. Suppl. 2, s. 38-39.

8.2 Bortezomib

Bortezomib patří mezi nejúčinnější léky u MM. Mechanismus jeho protinádorového účinku je zprostředkován inhibicí proteasomu. Degradace proteasomu hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky a podílí se tak na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuněčné komunikaci. Pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybě sestavené proteiny s následnou inhibicí transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání ji před apoptickým mechanismem (*Mitsiades, 2006*). Mimořádný přínos bortezomibu v klinické praxi je dán velmi rychlým nástupem účinků, největším počtem dosažených kompletních remisí a druhotně zjištěným profylaktickým účinkem proti trombemolické nemoci (*Špička, 2005*). Zásadní přínos má použití bortezomibu při akutním renálním selhání z důvodu myelomu (*Ludwig, 2007*).

V České republice se začal bortezomib používat od roku 2004 díky podpůrnému programu Janssen- Cilag a to u vybraných nemocných s relabujícím MM. V roce 2006 byl v ČR registrován a od srpna 2008 je ho možno použít i v první linii léčby u nemocných nevhodných k transplantaci kostní dřeně. Všechny registrace bortezomibu jsou v Evropě registrované centralizovaným systémem na úrovni EMA s platností pro všechny členské krajiny. Na Slovensku byl hrazený od dubna 2005 v třetí linii léčby MM, od ledna 2006 v druhé linii léčby a od dubna 2009 v první linii léčby u pacientů nevhodných k transplantaci kostní dřeně.

8.2.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Bortezomib u relabujících a refrakterních MM (RRMM)

MONOTERAPIE: U nemocných s RRMM jsou významné klinické studie fáze II- SUMMIT a CREST, ve kterých byla ověřena účinnost monoterapie bortezomibem s dosažením léčebné odpovědi 28-50 %. Přidání dexametazonu k bortezomibu u ne reagujících nemocných dále zlepšilo léčebné výsledky (*Richardson, 2003, Jagannath, 2006*).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Byla provedena řada klinických studií fáze II s použitím bortezomibu v kombinaci s jinými léky, jejichž detailní rozbor je nad rámec těchto doporučení. Lze shrnout, že kombinované režimy se základem bortezomib a dexametazon (bor/dex) dosahují podle míry předlěčenosti po přidání třetího léku léčebné odpovědi v 69-85 % případů s vysokým podílem kompletních remisí (16-53%) při rychlém nástupu účinků (*Davies, 2007, Kropff, 2007, Reece, 2008, Palumbo, 2008*).

Nejdůležitější ze tří randomizovaných klinických studií u relabujících nemocných byla registrační randomizovaná klinická studie fáze III APEX potvrzující, že bortezomib v kombinaci s dexametazonem je účinnější než dexametazon (*Richardson, 2005*). Druhá klinická studie fáze III prokázala, že dvojkombinace (bortezomib/pegylovaný doxorubicin) je účinnější než monoterapie, nicméně klinický přínos byl velmi limitovaný medián PFS (9,0 vs. 6,5 měsíce; $p=0,00026$) OS při 15 - měsíčním sledování (76 % vs. 65 %; $p=0,03$) (*Orlowski, 2007*). Třetí klinická studie fáze III prokázala, že bor/dex s thalidomidem (VTD) je účinnější než dvojkombinace thalidomid-dexametazon (*Garderet, 2012*). Detaily k této studii jsou uvedeny v kapitole věnované thalidomidu. Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u nově relabujících a refrakterních nemocných s MM jsou znázorněny v tabulce 8.3.

Bortezomib u nově diagnostikovaných MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Z etických důvodů nebyly provedeny klinické studie hodnotící efekt bortezomibu v monoterapii u NDMM.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Klíčovou klinickou studií pro registraci léku v primoléčbě u nemocných, kteří vstupně nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii s následnou autologní transplantací kostní dřeně byla klinická randomizovaná studie fáze III VISTA, ve které byl režim MP porovnán s režimem VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Režim VMP zásadně zvýšil počet ORR (35 % vs. 71 %), především CR (4 % vs. 30 %), prodloužil interval TTP (16,6 vs. 24,4 měsíce) a OS při 3letém sledování (59 % vs. 72 %; $p=0,0032$) (*San Miguel, 2008, 2011*).

U NDMM, kteří nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii byla provedena randomizovaná klinická studie fáze III srovnávající režim VMP s režimem VTP (T- thalidomid). Nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v dosažení ORR, OS a PFS mezi oběma rameny (ORR 80 % vs. 81 %; $p=0,9$; CR 20 % vs. 28 %; $p=0,2$; nCR 12 % vs. 8 %; $p=0,2$). OS při 3- letém sledování bylo (74 % vs. 65 %; $p=0,3$), PFS (34 vs. 25 měsíce; $p=0,1$) (*Mateos, 2010*). Při srovnávání léčebné účinnosti režimu VMPT vs. VMP bylo dosaženo vyššího zastoupení léčebných odpovědí typu VGPR a CR, i když na hodnocení léčebné účinnosti a jiných důležitých parametrů je nezbytný delší follow-up (*Palumbo, 2010*). Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u nově diagnostikovaných nemocných s MM jsou znázorněny v tabulce 8.4.

Začlenění bortezomibu do nových indukčních režimů v přípravě na ASCT bylo hodnoceno v několika randomizovaných klinických studiích fáze III. Při srovnání režimu bor/dex s režimem VAD bylo dosaženo vyšší % léčebných odpovědí (CR- nCR 14,8 % vs. 6,4 %; $\geq$ VGPR 37,7 % vs. 15,1 %). Lepší léčebná účinnost přetrvávala i po provedení první ASCT, (CR- nCR 35,6 % vs. 18,4%; $\geq$ VGPR 54,3 % vs. 37,2 %). U skupiny nemocných, kteří byli léčeni bor/dex byl prodloužen PFS (36,0 vs. 29,7 měsíců; $p=0,064$) a OS při 3letém sledování (81,4 % vs. 77,4 %) (*Harousseau, 2010*).

Při použití režimů s trojkombinací VTD vs TD jako indukční léčby před ASCT a udržovací léčby po druhé ASCT byly výsledky léčebných odpovědí následovné: režim VTD zvýšil počet ORR po indukci (93 % vs. 79 %; CR- nCR 31 % vs. 11 %; $\geq$ VGPR 62 % vs. 28 %). Po druhé ASCT a konsolidační léčbě vliv režimu VTD na lepší ORR přetrvával (93 % vs. 84 %). Interval PFS při 3letém sledování byl signifikantně prodloužený u skupiny nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD + doub- le ASCT (68 % vs. 56%, $p=0,005$) (*Cavo 2010*). Lepší léčebná účinnost kombinovaných indukčních režimů v této kombinaci byla potvrzena dalšími klinickými studiemi fáze III (*Rosinol 2010*).

Lze zhodnotit, že se jedná o jeden z nejúčinnějších indukčních režimů v kombinaci s ASCT, který vede k vysokému procentu dosažených ORR, které přetrvávají i po provedení ASCT a následně vedou k prodloužení intervalů doby do progresu onemocnění.

OPTIMALIZAČNÍ STUDIE: Ve snaze snížit toxicitu bortezomibu a zachovat co nejvyšší účinnost tohoto léku byla provedena randomizovaná klinická studie fáze III, která srovnávala účinnost a nežádoucí účinky při aplikaci bortezomibu 1x týdně vs. aplikace 2x týdně. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení CR (30 % vs. 35 %), PFS (50 % vs. 47 %) a OS (88 % vs. 89 %) při 3- letém sledování, zatímco incidence periferní neuropatie stupně 3-4 byla významně nižší ve skupině s redukovanou aplikací bortezomibu (8 % vs. 28 %), rovněž i non- hematologická toxicita stupně 3-4 (35 % vs. 51 %) Výsledky léčebné účinnosti a nežádoucí účinky podrobně znázorňuje tabulka 8.5 (*Brinchen, 2010*). Po-

dobně došlo k zásadnímu snížení četnosti nežádoucích účinků při použití podkožního podání bortezomibu. V randomizované klinické studii fáze III bylo hodnoceno podkožní podávání bortezomibu oproti intravenóznímu. Nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení ORR (42 % pro obě skupiny), mediánu TTP (10,4 vs. 9,4 měsíců; $p=0,387$) a ročním OS (72,6 % vs. 76,7 %; $p=0,504$). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byl u subkutánního podání snížen na 57 % oproti 70 % při intravenóznímu podání včetně trombocytopenie (13 % vs. 19 %). Především však byla zásadně snížena četnost periferní neuropatie stupně 3-4 při použití subkutánní aplikace (6 % vs. 16 %; $p=0,026$) (Moreau et al., 2011).

I v rámci ČR byla provedena analýza, které cílem bylo srovnat skupinu nemocných léčených režimem s bortezomibem ve standardním dávkování (CVD junior) se skupinou nemocných léčených s redukováním dávkování bortezomibu a dexametazonu o 50 % (CVD senior). Mezi skupinami léčenými režimem CVD junior a CVD senior nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v dosažení ORR (47,4 % vs. 28,0 %), PFS (14,1 vs. 12,9 měsíců) a OS (65,2 vs. 67,0 měsíců) od stanovení diagnózy. Incidence periferní neuropatie byla nižší u nemocných léčených redukováním režimem (42,3 % vs. 79,6 %) (Zahradová, 2012). Domníváme se, že jde o ukázkový příklad optimalizace režimů pro nemocné s nízkým performance status při zachovalé účinnosti a dobré toleranci.

Sběr kmenových buněk a autologní transplantace

Na základě výsledků klinických studií fáze II, které byly následně potvrzeny i ve studiích fáze III, lze stručně shrnout, že bor/dex umožňuje získat dostatečné množství CD34+ buněk

u většiny nemocných pro provedení nejméně dvou autologních transplantací, třebaže je výtěžnost menší než při použití režimu VAD (Harousseau, 2010). I další kombinace s bortezomibem (PAD, BDD, kombinace bortezomibu s lenalidomidem nebo thalidomidem) umožňují dostatečný sběr CD34+ buněk (Kumar, 2009).

Konsolidační léčba

Účinnost bortezomibu byla hodnocena rovněž v konsolidační a udržovací léčbě.

V rámci klinické studie fáze III u nemocných, kteří byli léčeni tři měsíce po ASCT bortezomibem v rámci konsolidace, bylo dosaženo vyšší % léčebných odpovědí ($\geq$ VGPR 70 % vs. 58 %; $p=0,01$) včetně prodloužení doby do dalšího relapsu (PFS 27 vs. 20 měsíců; $p=0,02$) (Mellqvist, 2011). Prohloubení léčebných odpovědí po ASCT bylo potvrzeno i v rámci klinické studie fáze III, kde nemocní byli v rámci konsolidační léčby léčeni bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem (VTD). Bortezomib v konsolidační léčbě zvýšil a prohloubil u pacientů po ASCT počet léčebných odpovědí (CR z 15 % na 49 %) včetně molekulární remise – (mCR z 3 % na 18 %) (Ladetto et al., 2010). Účinnost bortezomibu v konsolidační léčbě potvrdily i výsledky klinické studie fáze III, kde byl srovnáván režim VTD vs. TD. U nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD bylo dosaženo signifikantně vyšší % léčebných odpovědí (CR 61 % vs. 47 %; $p=0,012$, CR-nCR 73 % vs. 61 %; $p=0,020$), včetně prodloužení intervalu PFS při 3 letech sledování (62 % vs. 46 %; $p=0,025$) (Cavo, 2011). Konsolidace bortezomib/lenalidomid/dexametazon (VRD) plus udržovací léčba lenalidomidem byla hodnocena u NDMM po ASCT v rámci klinické stu-

Tab. 8.3 Klinické studie fáze III u nemocných s RRMM (Palumbo et al, Leukemia 2009).

Režim	N	ORR (CR), %	Medián trvání léč. odpovědi, měsíce	Medián TTP, měsíce	Medián OS, měsíce
V vs. D (Richardson PG, et al.: N Engl J Med 2005; 352: 2487- 2498)	669	38(6) vs. 18(0,6)	8,0 vs. 5,6	6,2 vs. 3,5	80 vs. 66 % za 1 rok
V vs. V + peg. DOX (Orlowski RZ, et al.: J Clin Oncol 2007; 25: 3892- 3901)	646	41(2) vs. 44 (4)	7,0 vs. 10,2	6,5 vs. 9,3	65 vs. 76 % za 15 měsíců
VTD vs. TD (Garderet L, et al.: J Clin Oncol 2012;10.1200/JCO.2011.37.4918)	269	86 (25) vs. 74(14)	17,2 vs. 13,4	19,5 vs. 13,8	71 vs. 65 % za 24 měsíců

Tab. 8.4 Klinické studie fáze III u nemocných s NDMM (Palumbo et al, Leukemia 2009).

Režim	N	ORR (CR), %	Medián TTP, měsíce	Medián TTP, měsíce
VMP vs. MP (San Miguel JF, et al.: N Engl J Med. 2008; 359: 906-917)	682	71(30) vs. 35(4)	24 vs. 17	83 vs. 78% za 16 měsíců (follow-up 60,1 56,4 vs. 43,1 měsíců)
VMP vs. VPT (Mateos MV, et al.: Lancet Oncol 2010, Oct; 11(10): 934-41).	260	80(20) vs. 81(28)	Nesignifikantní skupinami: 31(95% CI 27-36)	Nesignifikantní rozdíly mezi skupinami; za 3 roky
VMPT vs. VMP (Palumbo A, et. al.: Blood 2008b; 112 (abstrakt [652])	393	55(31) vs. 42(16)		89,5 vs. 88,7 % za 3 roky
VcMP vs. VcD vs. VcTD (Niesvizky R, et al.: Oral session 653- Myeloma therapy 2011, Dec 12)	486	69(33) vs. 73(30) vs. 80(40)	PFS 17,3 vs. 14,3 vs. 14,9	77,6 % vs. 73,7 % vs. 73,6 % za 2 roky

Tab. 8.5 Srovnání aplikace bortezomibu 1x a 2x týdně v rámci GINEMA- klinické randomizované studie fáze III (Brinthen, Blood 2010).

	Aplikace bortezomibu 1x týdně	Aplikace bortezomibu 2x týdně	
N (počet)	372	139	
PFS při 3letém sledování	50 %	47 %	p > 0,999
OS při 3letém sledování	88 %	89 %	p = 0,54
ORR (≥ PR)	85 %	86 %	p = 0,78
CR	30 %	35 %	p = 0,27
Hematologická toxicita stupně ≥ 3	44 %	45 %	p = 0,83
Nonhematologická toxicita stupně ≥ 3	35 %	51 %	p = 0,003
PNP stupně ≥ 3	8 %	28 %	p < 0,001
Přerušení léčby pro PNP	5 %	15 %	p < 0,001
Redukce dávky bortezomibu pro PNP	17 %	41 %	p < 0,001

die fáze II ve Francii. Kombinace dvou vysoce účinných léků v konsolidaci přinesla mimořádný počet kompletních remisí (≥ CR 48 %; CR 9 %, sCR 39 %) a představuje dnes základ konsolidace v řadě nejnovějších randomizovaných studií s cílem dosáhnout dlouhodobého trvání remise a případně vyléčení (Roussel 2011). Konsolidační léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také u starších pacientů ve studii UPFRONT. Pacienti byli léčeni režimy VD, VTD a VMP. Léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázena jen omezenou toxicitou ve srovnání s indukční léčbou. Mezi rameny nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení ORR (73 % vs. 80 % vs. 69 %), interval PFS byl (13,8 vs. 14,7 vs. 17,3 měsíce). Jednoleté přežití bylo (87,4 % vs. 86,1 % vs. 88,9 %), dlouhodobé výsledky nejsou ještě k dispozici (Niesvizky, 2011).

Obecně lze tedy říci, že bortezomib v konsolidační léčbě prohlubuje léčebnou odpověď, prodlužuje interval PFS a dobu OS.

8.2.2 Jiná závažná pozorování

Velkou předností bortezomibu je rychlost nástupu léčebných účinků a reverzibilita renálního poškození z důvodu myelomu, a to bez nutnosti redukce tohoto léku vzhledem k současné minimální toxicitě (Ludwig, 2010, Dimopoulos, 2010).

Účinnost bortezomibu byla sledována a potvrzena rovněž u pacientů v relapsu, kteří byli v předchozí linii léčeni bortezomibem. Nejvyšší % ORR bylo dosaženo u nemocných, kteří v předchozí linii léčby s bortezomibem dosáhli CR nebo PR (ORR 62,5 % při CR a 52,1 % při PR) (Hrusovsky, 2010, Taverna, 2011, Petrucci, 2010).

Cytogenetické abnormality jako delece 13 a 17 chromozomu nebo t(4;14) jsou považovány za negativní prognostické faktory pro nemocné s MM. Léčba bortezomibem částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací u nemocných s MM (Mateos, 2011).

Důležitým bezpečnostním prvkem v průběhu léčby bortezomibem je nezvyšující se frekvence výskytu trombembolických komplikací, které jsou právě u nemocných s NDMM poměrně častou komplikací (Lonial, 2008).

Na základě dat studií fáze II a III (včetně studie VISTA) se potvrdilo, že riziko výskytu sekundárních primárních malignit (SPM) se při léčbě MM bortezomibem nezvyšuje (San Miguel, 2011).

8.2.3 Vedlejší účinky a tolerance bortezomibu

Při použití standardně doporučené dávky 1,3 mg/m² intravenózně je profil toxicity bortezomibu v současné době již dobře známý. Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Z hematologické toxicity dominuje trombocytopenie, kdy podání bortezomibu je pravidel-

ně provázeno cyklickým poklesem trombocytů na 60 % vstupních hodnot s normalizací hodnot do startu následujícího cyklu (Lonial, 2008). Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie. Dle klinických studií fáze II SUMMIT a CREST a klinických studií fáze III APEX a VISTA dosahuje incidence periferní neuropatie po aplikaci bortezomibu 35- 55 % (Jagannath, 2004, Richardson, 2003, Richardson, 2005, San Miguel, 2008). Ve většině případů v 79 % došlo ke zlepšení polyneuropatie minimálně o 1 stupeň a u více než poloviny nemocných došlo k vymizení příznaků charakterizující periferní neuropatii (San Miguel, 2008). Bylo prokázáno, že podání bortezomibu 1x týdně nebo aplikace bortezomibu podkožně zásadním způsobem snižuje četnost periferní neuropatie při zachování léčebné účinnosti (Brinthen, 2010, Moreau et al, 2011; viz odstavec výše „Optimalizační studie“).

Standardní profylaxe herpetických infekcí v klinických studiích je podání acykloviru v dávce 400 mg denně, třebaže v klinické praxi je použit dávky acykloviru 200 mg denně dostačující (Pour, 2012).

Dostatečný pitný režim a antidiarhoická medikace jsou dostačující k prevenci průjmů a hypotenze jako i dalších častých nežádoucích účinků aplikace bortezomibu popisovaných v rámci klinických studií.

Klasické dávkování bortezomibu dle SPC léku je 1,3 mg/m², den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou 1,0 mg/m² a 0,7 mg/m². U starších nemocných je 1,3 mg/m², den 1, 8, 15, ve 28denním cyklu (1x týdně). Nověji na základě optimalizačních studií se doporučuje podávat bortezomib podkožně a pokud stav nevyžaduje intenzivnější režim 1x týdně. Rovněž prvním redukčním krokem může být u intenzivního režimu nejen redukce dávky, ale i prodloužení intervalu na 1x týdně.

Souhrnně lze říci, že bortezomib je velmi účinný lék s častým výskytem vedlejších účinků při čtyřech dávkách během 11 dnů. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky. Periferní neuropatie je nejzávažnějším problémem podobně jako u thalidomidu. Třebaže je u části nemocných reverzibilní, časná redukce dávky, rozložení režimu v čase nebo možnost subkutánní aplikace jsou vhodné postupy k minimalizaci tohoto závažného nežádoucího účinku.

Doporučení pro léčbu bortezomibem

- **Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu jsou účinně-**

ší než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně thalidomidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Optimální dávka není stanovena. Dle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3mg/m² i.v. podáván v monoterapii den 1, 4, 8, 11 v 21 denním cyklu. Stávající doporučení upřednostňují méně intenzivní režimy s prodloužením intervalu mezi dávkami a podkožní aplikace bortezomibu, které dosahují podobných léčebných výsledků se zásadním snížením nežádoucích účinků. U vysoce fragilních nemocných může být dávkování výrazně individuální (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Bortezomib má rychlý nástup léčebných účinků a vliv na reverzibilitu renálního poškození z důvodu myelomu, u kterého může být použitý bez nutnosti redukce dávky. Bortezomib je doporučen jako lék první volby u nemocných s renálním selháním (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, a proto by měl být jedním z léků první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Bortezomib nezvyšuje riziko trombembolické nemoci, spíše naopak. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem trombembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200-400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim a antidiarhoická medikace večer a následující den ráno po aplikaci bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, prodloužení intervalu podání nebo časné redukce dávky, případně časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Počet aplikací v indukční fázi v případě dobré tolerance je 52.

Literatura

- 1 Bringhen S, Larocca A, Rossi D. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116:4745-4753.
- 2 Cavo M, Pantani L, Patriarca F et al. Superior complete response rate (CR) and progressive – free survival (PFS) with bortezomib- thalidomide – dexamethasone (VTD) versus thalidomide – dexamethasone (TD) as consolidation therapy after autologous stem- cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM). *ASH* 2011. Abstract 1871.
- 3 Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone compared with thalidomide and dexamethasone as induction before and consolidation therapy after double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase III study. *Lancet*. 2010; 379(9758):2075-2085.
- 4 Davies FE, Wu P, Jenner M et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade

alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica* 2007; 92: 1149- 1150.

- 5 Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan- Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4976-4984.
- 6 Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, Kolb B, Chateleix C, Hertenstein B, Onida F, Ludwig H, Ketterer N, Koenecke C, van Os M, Mohty M, Cakana A, Gorin NC, de Witte T, Harousseau JL, Morris C, Gahrton G. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib- Thalidomide- Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide- Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012.
- 7 Harousseau J-L, Avet Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone (VD) versus reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2010;114(22):Abstrakt 354.
- 8 Harousseau J.L, Attal M, Avet- Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem- cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 Oct 20; 28(30): 4630-4635.
- 9 Hrusovsky I, Emmerich B, Von Rohr A, et al. Bortezomib Retreatment in Relapsed Multiple Myeloma – Results from a Retrospective Multicentre Survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010; 79: 247-254.
- 10 Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study (CREST) of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-172.
- 11 Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006; 91(7):929-34.
- 12 Kropff M, Bisping G, Schuck E et al. Bortezomib in combination with intermediate- dose dexamethasone and continuous low- dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 138: 330-337.
- 13 Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009; 114(9):1729-1735.
- 14 Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomid, and dexametason in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2077-2084.
- 15 Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Blade J, Cavenagh J, Rajkumar SV, Jakubowiak AJ, Esseltine DL, Anderson KC, Harousseau JL.

- Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):222-229.
- 16 Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light Chain-Induced Acute Renal Failure Can Be Reversed by Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone in Multiple Myeloma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2010, vol 28, no. 30 4635-4641.
 - 17 Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2007 oct;92(10):1411-4.
 - 18 Mateos M.V., Gutiérrez Norma C, Ramos M.L., et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011, 118:4547-4553.
 - 19 Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):934-941.
 - 20 Mellqvist U.H., Gimsing P., Hjertner O, et al. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011;96(s1)S31.
 - 21 Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima TI, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principal in hematological malignancies. *Curr Drug Targets* 2006; 7(10):1341-1347.
 - 22 Moreau Ph, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-40.
 - 23 Nieswizky R, Flinn Ian W, Rifkin R et al. Efficacy and safety of free bortezomib – based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community- based, phase 3b upfront study. *ASH* 2011, abstrakt 653.
 - 24 Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, San Miguel J, Robak T, Dmoszynska A, Horvath N, Spicka I, Sutherland HJ, Suvorov AN, Zhuang SH, Parekh T, Xiu L, Yuan Z, Rackoff W, Harousseau JL. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3892-901.
 - 25 Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, Offidani M, Patriarca F, Nozzoli C, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Baldini L, Morabito F, Grasso M, Leonardi G, Rizzo M, Falcone AP, Gottardi D, Montefusco V, Musto P, Petrucci MT, Ciccone G, Boccadoro M. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 Dec 1; 28(34): 5101-9.
 - 26 Palumbo A, Gay F, Bringhen S et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008e; 19: 1160- 1165.
 - 27 Petrucci T, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: Interim results from retrieve, a prospective international phase 2 study. *Haematologica* 2010; 95(s2) S152.
 - 28 Pour L, Adam Z, Burešová L et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2009:151-153.
 - 29 Reece DE, Rodriguez GP, Chen C et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4777- 4783.
 - 30 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
 - 31 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
 - 32 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
 - 33 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
 - 34 Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/ VBAD plus bortezomib [abstract]. *Blood.* 2010;116(21):Abstract 307.
 - 35 Roussel M, Robillard N, Moreau Ph et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintenance in frontline Multiple myeloma patients: Updated results of the IFM 2008 phase II VRD intensive programme. (MM) *ASH* 2011: Abstract 1872.
 - 36 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mates MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17.
 - 37 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917. San Miguel J F, Schlong R, Khuageva N K et al. Continued overall survival benefit after 5 years follow up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated mul-

- multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: Final results of the phase 3 VISTA trial. *ASH* 2011. Abstract 653.
- 38 Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, Maisnar V, Gregora E, Schulzova M, Straub J, Scudla V, Adam Z, Klenner P.: Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma--the first experience in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk*. 2005;144(9): 638-40.
 - 39 Taverna C, Voegeli J, Trojan A, et al. Bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma (MM) in Switzerland. *Haematologica* 2011; 96(s1) S86.
 - 40 Zahradová L, Adam Z, Pour L et al. Reduced bortezomib based regimen represents a good option for frail multiple myeloma patients. Připraveno k publikaci 2012.

8.3 Lenalidomid

Lenalidomid je lék patřící spolu s thalidomidem do skupiny imunomodulačních látek (IMiDs). Vykazuje in vitro výrazně vyšší imunomodulační a tumoricidní efekt než thalidomid (Marrion, 2003, Teo, 2005). Klíčový mechanismus účinku zahrnuje imunomodulační, antineoplastické, antiangiogenní a erytropoetické vlastnosti (Davies, 2010, Chanan, 2008, Reske, 2010, Kotla, 2009). Lenalidomid je schopen ovlivňovat složky mikroprostředí tumoru včetně imunitních buněčných komponent aktivací imunitních buněk, NK a T-lymfocytů. Inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk a vytvářením vlásečnic. Má přímý protimyelomový efekt (Mithiades, 2002, Gandhi, 2010) a snižuje osteoklastogenezi (Breitkreutz, 2008, Heider, 2006).

Přínos lenalidomidu v léčbě MM je dán jeho mimořádnou účinností, přijatelným toxickým profilem a snadnou aplikací, neboť jde o perorální lék. Lenalidomid (Revlimid®, Celgene) byl v prosinci 2008 zaregistrován v České republice pro léčbu nemocných s relabujícím mnohočetným myelomem. Od roku 2009 je v této indikaci v ČR hrazen. Po registraci v EU v červnu 2007 byl lenalidomid na Slovensku kategorizovaný 1. dubna 2009 pro pacienty s mnohočetným myelomem, kteří se podrobili nejméně jedné léčbě.

Na základě výsledků ze tří randomizovaných studií (MM-015, IFM 2005-02 a CALGB 100104) bude probíhat v EU registrace pro první linii léčby a udržovací léčbu.

8.3.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu Lenalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Dvě klinické studie fáze II u významně předlžených pacientů hodnotily lenalidomid v monoterapii. V první studii (102 pacientů; dávka 15 mg 2x denně nebo 30 mg 1x denně) bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi u 25 % nemocných nezávisle na použitém dávkování lenalidomidu. Mezi oběma skupinami pacientů nebyly významné rozdíly v PFS a OS (Richardson, 2006). V druhé studii (222 nemocných; dávka 30 mg) s pokročilým onemocněním (67 % nemocných předlženo více jak 3 cykly) byla celková léčebná odpověď 26 %, medián doby do progresu (TTP) a celkové přežití 5,2 měsíců a 23,2 měsíce (Richardson, 2009).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Lenalidomid s dexametazonem (len/dex) oproti dexametazonu v monoterapii (dex) byl testovaný režim v registračních randomizovaných studiích fáze III: MM-009 (USA) a MM-010 (Evropa). Výsledky byly jednoznačně a statisticky významně pozitivní pro všechny sledované klíčové parametry: Celková léčebná odpověď (60-61 % vs. 20 %), kompletní remise (14,1-15,9 % vs. 0,6-3,4 %), medián času do progresu [TTP] (13,4 vs. 4,6 měsíců) a celkové přežití 38,0 vs.

31,6 měsíců při době sledování 48 měsíců (Dimopoulos, 2007, Weber, 2007). Následné analýzy studií MM-009/10 prokázaly, že lenalidomid je účinný i u nemocných rezistentních na thalidomid (Wang, 2008), rovněž tak u nemocných předlžených transplantací krvetvorných buněk nebo bortezomibem (Gugliemelli, 2011, Chanan, 2006, Mateos, 2010). U nemocných méně předlžených (1. relaps) byly výsledky jednoznačně lepší (TTP 17,1 vs. 10,6 měsíců; OS 42 vs. 35,8 měsíců) bez ohledu na typ předchozí terapie a věk pacientů (Stadtmauer, 2009, Dimopoulos, 2011, Wang, 2008, Gugliemelli, 2011). Subanalýza studie MM-009/010 provedená San Miguelem hodnotící přežití s nepřetržitou léčbou len/dex vs. přerušení z jiných důvodů než progresu onemocnění prokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití o 16 měsíců (50,9 vs. 35,0 měsíců; $p=0,0594$) nezávisle na počtu předchozích léčebných linií, hladině β_2 -mikroglobulinu a stadiu dle Durie-Salmona (San Miguel, 2011). Bylo jednoznačně prokázáno, že dlouhodobé podávání lenalidomidu zlepšuje kvalitu odpovědi a prodlužuje dobu do progresu (Dimopoulos, 2009, Harrousseau, 2010, San Miguel, 2011). Výsledky registru RMG České myelomové skupiny prokazují tuto skutečnost rovněž. V souboru nemocných léčených v ČR, kde jsme využili srovnání nemocných léčených v klinických studiích (design s dlouhodobým podáním režimu len/dex) a mimo studie (omezené podání na zpravidla na osm, maximálně 10 cyklů), je srovnání doby do progresu (TTP) statisticky signifikantně lepší pro dlouhodobé podání režimu len/dex (26,1 vs. 12,4 měsíců). Medián celkového přežití doposud nebyl dosažen. Jak 16 měsíců prodloužení celkového přežití, tak 14 měsíců prodloužení klidového stadia onemocnění v analýze RMG registru, znamenají pro nemocné v relapsu onemocnění zcela zásadní klinický přínos.

Proběhla celá řada klinických studií fáze I/II testující přínos různých typů trojkombinací s lenalidomidem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR, pokud lékař zvažuje přidání třetího léku ke kombinaci len/dex.

V klinické studii fáze I/II byl přidán ke kombinaci len/dex doxorubicin. Bylo dosaženo léčebné odpovědi u 73 % pacientů (CR 15 %), medián doby do relapsu (TTP) byl 10,4 měsíce (Knop, 2009). V kombinaci s pegylovaným doxorubicinem byly výsledky podobné (Baz, 2006). V klinické studii fáze I/II byl přidán ke kombinaci len/dex cyklofosamid (RCD) u 31 významně předlžených pacientů. Bylo dosaženo léčebné odpovědi u 81 % (CR 29 %), celkové přežití bylo 80 % ve 30 měsících (Schey, 2010). V další studii s režimem RCD dosáhlo 94 % pacientů nejméně minimální léčebné odpovědi. Myelotoxická stupně 3/4 byla zvládnutelná redukcí dávky a/nebo užitím růstových faktorů (Reece, 2010). Za asi nejúčinnější režim z již registrovaných léků představuje režim len/dex s bortezomibem (VRD). V klinické studii fáze I/II: po 2 letém follow-up mPFS 9,5 měsíce a mOS 26 měsíců. Podíl OS pacientů 12 a 24 měsíců: 86 % a 56 % (Richardson, 2010). Kombinace VRD je velmi dobře tolerována, s vysokým a přetrvávajícím účinkem u těžce předlžených RRMM pacientů (Richardson, 2009, Anderson, 2009).

Lenalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

Lenalidomid pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Základní dvojkombinace len/dex byla testovaná v klinické studii SWOG SO232 a ECOG E4A03. Lenalidomid v kombinaci s nízkodávkovaným dexametazonem (Rd) byl velmi dobře snášen a je účinným režimem pro starší pacienty nevhodné k ASCT. Tito pacienti dosáhli celkové přežití ve 2 letech od zahájení léčby v 91 % (Rajkumar, 2007, 2010, Kumar, 2011).

Kombinace melfalanem s prednisonem a lenalidomidem (MPR) s udržovací léčbou (MPR-R) nebo bez 10 mg lenalidomidu byla vyhodnocena oproti konvenčnímu režimu melfalan prednison (MP) v randomizované klinické studii fáze III MM-015. Léčebná odpověď byla statisticky významně lepší v režimu MPR-R a MPR (68–77 %, $P < 0,01$ vs. 50 % pro MP). Medián doby do progresu onemocnění (PFS) byl statisticky významně delší v režimu MPR-R (31 měsíců vs. 14 měsíců pro MPR [HR 0,49; $P < 0,001$] vs. 14 měsíců pro MP [HR 0,40; $P < 0,001$]). Přínos byl pozorovaný jen u nemocných věku do 75 let. Následné analýzy potvrdily 66% redukci rizika progresu nezávisle na věku při použití udržovací léčby v tzv. landmark analýze (MPR-R vs. MPR, hazard ratio 0,34; $P < 0,001$). Z analýz rovněž vyplývá, že vyšší hematologická toxicita indukčního režimu MPR (neutropenie st. 4 - 32–35 % u režimu MPR a MPR-R vs. 8 % u režimu MP) související s časťou redukcí lenalidomidu v MPR režimu, je pravděpodobně příčinou podobných výsledků režimu MPR a MP. Režim MPR musí být tedy v budoucnu dale optimalizován a na toto téma probíhá řada randomizovaných studií. I přes vyšší podíl myelotoxicity v indukci, většina pacientů dosáhla udržovací léčby lenalidomidem, která byla dobře tolerovaná (neutropenie st. 4 - 2 %). Problémem zůstává vyšší četnost sekundárních nádorů ve třech letech s četností: 7 % (MPR-R), 7 % (MPR), a 3 % (MP) (Palumbo, 2012).

I při započítání negativního dopadu sekundárních nádorů na PFS, zůstává přínos režimu MPR-R s udržovací léčbou lenalidomidem pro nemocné zásadní, neboť PFS 31 měsíců znamená mimořádný výsledek, který doposud nebyl v klinických studiích pozorován.

Lenalidomid pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: V klinické studii fáze III (SWOG Trial SO232) dosáhla základní kombinace len/dex kompletní remise ve 22 % oproti 4 % u vysokodávkovaného dex (Zonder, 2007). Ve studii mělo 445 nově diagnostikovaných pacientů podáno vysokodávkovaný a nízkodávkovaný režim dexametazonu. V jednorocní analýze bylo OS 96 % u nízkodávkovaného dexametazonu ve srovnání s 87 % u vysokodávkovaného dexametazonu, dvouleté OS bylo 87 % vs. 75 %. Tříleté OS pro pacienty, kteří obdrželi 4 cykly indukční terapie len/dex, ať už nízkou - nebo vysokodávkovaného s následnou autologní transplantací bylo 92 %. Lenalidomid je možnou volbou pro indukční terapii před autologní transplantací (Rajkumar, 2010).

Proběhla celá řada klinických studií fáze I/II testující přínos různé typy trojkombinací s lenalidomidem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Celková léčebná odpověď je při přiřazení třetího léku (RAD, CRD, VRD aj.) na 79 % po 4 cyklech indukční léčby (Knop, 2011, Kumar, 2011, Richardson, 2010). Za nejúčinnější kombinaci lze považovat režim VRD dosahující celkové léčebné odpovědi až 100 % s vysokým podílem VGPR (74 %) a CR/nCR (52 %) (Richardson, 2010). Tyto mimořádné výsledky s vysokým podílem CR potvrdila i studie IFM (celková léčebná odpověď 97 %; 13 % sCR, 16 % CR a 54 % $\geq$ VGPR) (Roussel, 2011). Z nejnovější analýzy randomizo-

vané klinické studie II Evolution testující různé typy a intenzitu kombinací (VCD, VRD a VDCR) bylo doporučeno preferovat pro další klinické testování trojkombinace RVD a CVD (Kumar, 2012).

Sběr kmenových buněk a autologní transplantace

Je známo, že dlouhodobě podávaný lenalidomid má negativní vliv na kmenové krvetvorné buňky a sběr štěpu pro účely transplantace tak může být obtížný, jsou-li použity jen růstové faktory (Kumar, 2007, 2008, Mazumder, 2008). Naopak standardní kombinace G-CSF s předchozím podáním cyklofosfamidů tento problém u většiny nemocných překonává (Mark, 2008). Je doporučeno, aby sběr kmenových buněk k autologní transplantaci byl proveden nejpozději po 4 cyklech chemoterapie s lenalidomidem (Paripati, 2008, Kumar, 2009, Cavallo, 2011).

Udržovací léčba

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů (Palumbo 2011, Ludwig 2012). K dispozici jsou tři velké randomizované klinické studie prokazující mimořádnou účinnost lenalidomidu v udržovací fázi onemocnění (Attal 2012, McCarthy 2012, Palumbo 2012). Problematika udržovací léčby je detailně řešena v kapitole 11.5 věnované udržovací léčbě.

8.3.2 Jiná závažná pozorování

Výraznou předností lenalidomidu je, že nezpůsobuje ani dále nezhoršuje periferní polyneuropatii související s předchozí léčbou thalidomidem či bortezomibem. Léčba Len/ Dex může být podávána u pacientů s preexistující PNP či její přítomností (Delforge, 2009, 2010).

Účinnost lenalidomidu byla sledována a potvrzena u pacientů v relapsu po předchozí léčbě IMiDy. Nejvyššího procenta odpovědí bylo dosaženo u skupiny pacientů, kteří v předchozí linii (primární léčba) byli léčeni lenalidomidem oproti skupině pacientů s thalidomidem (ORR 54 % vs. 48 %, $\geq$ VGPR 45 % vs. 33 %). Celkový podíl odpovědí byl vyšší při opakování léčby lenalidomidem oproti thalidomidu (Madam, 2011).

Kombinace Len/Dex je účinná a dobře tolerovaná u pacientů s renálním selháním s příslušným snížením dávky lenalidomidu v každém cyklu v závislosti na stupni postižení ledvin. Ze subanalýzy studie MM 009/010 vyplývá, že pacienti se středním a těžkým selháním ledvin mají odpověď TTP 11,4 resp. 7,9 měsíců (OS 30,4 resp. 18,6 měsíce). Kombinace Len/Dex vedla ke zlepšení renálních funkcí u většiny (72 %) pacientů se středně těžkým a těžkým stupněm selhání. (Weber, 2008, Dimopoulos, 2010). V průběhu podání lenalidomidu je doporučena pečlivá kontrola kreatin clearance.

V rámci studie MM-016 bylo sledováno 130 pacientů léčených Len/ Dex s cytogenetickými abnormalitami. Výsledky ukázaly, že kombinace Len/Dex může překonat špatnou prognózu spojenou s del(13) a t(4,14), podíl odpovědí ORR a celkové přežití OS bylo srovnatelné s kontrolní skupinou (Reece, 2009). Jiné klinické sledování skupiny pacientů s cytogenetickými abnormalitami a bez nich (207 pacientů) (Avet-Loiseau, 2010) vykázaly výsledky odlišné, kdy pacienti s del(13q) a t(4,14) měli signifikantně nižší podíl odpovědí, PFS a OS byl u obou skupin srovnatelný. Zda kombinované režimy na bázi lenalidomidu překonají nepříznivé prognostic-

ké faktory spojené s cytogenetickými abnormalitami, není doposud ujasněno.

Lenalidomid je teratogenní. V průběhu léčby je nezbytné precizní dodržování bezpečnostního programu stanoveného regulačními autoritami EU i ČR. Absolutní kontraindikací podávání lenalidomidu je z tohoto důvodu těhotenství a u žen ve fertilním věku je nutné před podáním léčby zahájit účinnou kontracepci a současně je nutné pravidelně provádět těhotenský test před zahájením, v průběhu léčby (1krát měsíčně) a ještě 1 měsíc po ukončení léčby lenalidomidem.

V klinických studiích u RRMM pacientů byla pozorována vyšší četnost dalších primárních malignit (SPM) (3,98/100 „pacientolet“ ve srovnání s kontrolními skupinami 1,38/100 „pacientolet“)(Dimopoulos, 2012) obdobně jako v klinických studiích u pacientů s NDMM (7 % vs. 1,8 % výskyt SPM v kontrolní skupině)(SPC Revlimid®, V 22.0). Evropská komise při EMA došla k závěru, že poměr přínosů a rizik kombinace Len/Dex u pacientů s RRMM ve schválené indikaci zůstává pozitivní a korelace mezi trváním léčby lenalidomidem a výskytem SPM nebyla neprokázána.

Je evidentní, že omezený počet cyklů zcela blokuje potenciál lenalidomidu. Omezení nevychází z registrační studie. Jak 16 měsíců prodloužení celkového přežití, tak 14 měsíců prodloužení klidového stadia onemocnění v analýze RMG registru, znamenají pro nemocné v relapsu onemocnění zcela zásadní klinický přínos.

8.3.3 Vedlejší účinky a tolerance lenalidomidu

Lenalidomid je zatím nejlépe tolerovaným přípravkem z „nových léků“ mnohočetného myelomu. Len/Dex má dobře popsaný bezpečnostní profil (Wang, 2008, Dimopoulos, 2009, Ishak, 2008, Revlimid® SPC, 2011).

Z výsledků klinických studií fáze III vyplynulo, že nejčastějším z nežádoucích účinků byla hematologická toxicita - neutropenie (35 %), trombocytopenie (13 %), anémie (11 %), dále pak VTE (16 %) a pneumonie (9 %). Neutropenie se vyskytly u 52 % pacientů v průběhu 6 cyklů a v průběhu 12 měsíců u 76 % pacientů. Stupeň 3 a 4 myelotoxicity dle NCI (CTCAE v 4.03) ve skupině s len/dex byl pozorován u 35,4 % a resp. 13 % pacientů. My-

elosuprese v souvislosti s léčbou lenalidomidem je obecně předvídatelná a říditelná (Lonial 2009). Je možné ji řešit v závislosti na stupni myelotoxicity adekvátní redukcí dávek lenalidomidu, přerušením léčby lenalidomidem a použitím růstových faktorů (G-CSF) (Palumbo, 2011). Riziko myelosuprese může být vyšší u pacientů, kteří byli léčeni vysokodávkovou terapií a ASCT. Léčba lenalidomidem by neměla být zahájena, je-li ANC (absolute neutrophil count) < 1,0 x 10⁹/l a počet trombocytů < 75 x 10⁹/l, pokud tento nálezní nelze vysvětlit masivní myelomovou infiltrací kostní dřeni. Proto především na počátku léčby jsou nutné častější kontroly krevního obrazu – doporučují se kontrolní odběry jednou za 7–14 dnů po dobu prvních dvou měsíců, dále potom jednou za 14 dnů až 1krát měsíčně.

S výskytem neutropenie samozřejmě souvisí i další možný nežádoucí účinek léčby lenalidomidem, a to častější výskyt infekčních komplikací (Dimopoulos, 2007, Weber, 2007).

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolické nemoci (TEN) je nutné profylaktické zajištění všech nemocných antikoagulační léčbou po celou dobu léčby lenalidomidem v závislosti na stupni rizika pacienta. Incidence TEN u pacientů léčených Len/Dex ve studiích MM-009/MM-010 byla 16 % (tromboprofylaxe nebyla v protokolu požadována). Jiné studie ukázaly, že profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové efektivně redukuje riziko TEN k 2-5 %, které je srovnatelné s rizikem pacientů s MM (Palumbo, 2008, Klein, 2009, Kneppers, 2010). Pro pacienty se standardním rizikem je vhodná kyselina acetylsalicylová (100 mg/den) po celou dobu léčby lenalidomidem (Palumbo, 2008). Profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) jsou nutné u pacientů s vyšším rizikem TEN (imobilizovaní pacienti, pacienti s TEN v anamnéze, vysokodávkový dexametazon aj.). Podání profylaktických dávek LMWH je doporučeno minimálně první 4 cykly léčby Len/Dex, poté je možné převezení na léčbu kys. acetylsalicylovou (Dimopoulos, 2011). Ke snížení rizika TEN může přispět i podání nízkých dávek dexametazonu.

Ostatní vedlejší účinky lenalidomidu jsou klinicky zpravidla nezávažné. Častěji byly pozorovány např. únava, nespavost,

Příloha:

Tab. 8.6 Přehledová tabulka NDMM, klinické studie fáze 2 a 3, dvojkombinace a trojkombinace založené na lenalomidu pro netransplantované a ASCT pacienty (Cavo, 2011):

Po indukci				Po ASCT				
Režim	N	CR PR %	CR/ > VGPR %	CR PR, %	CR aCR, %	PFS	OS	Reference
RD vs.	223	81	5/50	NR	NR	medián, 19 měs	medián, nedosažen	54
Rd	222	70	4/40	NR	NR	medián, 25 měs (P = .02)	medián, nedosažen (P = .4)	
RVD	66	100	29 (39)*/67	NR	NR	18 měs, 75%	18 měs, 97%	62
RVD vs.	42	83	24 (40)*/50	NR	NR	NR	NR	33
VCD vs.	32	75	22 (31)*/41					
RVCD	42	86	24 (33)*/57	NR	NR	NR	NR	
RVDD	57	4 cykly, 96	4 cykly, NR (30)*/58	NR	NR	NR	NR	22

CRD -cyklofosamid, lenalidomid, dexametazon; NR- nereportováno; RD- lenalidomid, vysokodávkový dexametazon; Rd- lenalidomid, nízkodávkový dexametazon; RVD- lenalidomid, bortezomib, dexametazon; RVCD- lenalidomid, bortezomib, cyklofosamid, dexametazon; RVDD- lenalidomid, bortezomib, pegylovaný liposomální doxorubicin, dexametazon; VCD- bortezomib, cyklofosamid, dexametazon.

*nejméně near CR.

Tab 8.7 Některé kombinované režimy s lenalidomidem v primoléčbě a v relapsu:

Autor studie	Studie/ Fáze studie	Počet pacientů	Stav léčby	Léčebný režim	Léčebná odpověď (CR+PR)
Lacy MQ, et al.: Mayo Clin Proc. 2007;82:1179-8	Len+Dex Fáze II	34	Primoléčba	Lenalidomid Dexamethason	91 %
Rajkumar SV, et al.: J Clin Oncol. 2010; Lancet Oncol. 2010; 11: 29-37	ECOG-E4A03 Fáze III	445	Primoléčba	Lenalidomid Dexamethason HD vs LD*	82 vs 70%
Knop S, et al.: 13th IMW 2011 May 3-6; Paris, France: [abstract P-163]	RAD Fáze II	114	Primoléčba	Lenalidomid Doxorubicin Dexamethason	79 %
Palumbo A, et al: Hematologica 2008; 93:177 [abstract 0438]	Len +Pred po auto PBST Fáze II	101	Primoléčba	Lenalidomid Prednison	89 %
Richardson PG, et al.: Bl od 2010; 116(5): 679-686	VRD Fáze II	35	Primoléčba	Lenalidomid Bortezomib Dexamethason	74 %
Kumar SK, et al.: American Journal of Hematology, 2011; 86: 640-645	RCd Fáze II	53	Primoléčba	Lenalidomid Cyclofosfamid Dexamethason	85 %
Palumbo A, et al.: Blood (ASH Annual meetings abstract) 2011; 118 (21) abstract	MPR-R Fáze III	459	Primoléčba	Melfala Prednison	79 %
Weber DM, et al.: N Engl J Med. 2007; 357:2133-42	MM009 Fáze II	348	Relabovaný	Lenalidomid Refrakterní	61 % Dexamethason
Dimopoulos M, et al.: N Engl J Med. 2007; 357:2123-32	MM010 Fáze III	346	Relabovaný Refrakterní	Lenalidomid Dexamethason	60 %
Baz R, et al: Annals Oncol. 2006; 17:1766-71	DVd-R Fáze I/II	62	Relabovaný Refrakterní Lenalidomid	Peg. doxorubicin Vincristin Dexamethason	75 %
Richardson PG, et al.: Blood 2010; 116 [abstract 3049]	Rev+Vel Fáze II	64	Relabovaný Refrakterní	Lenalidomid Bortezomib	89 %
Knop S, et al.: Blood 2007; 110 [abstract 2716]	RAD Fáze I DL 1-4	20	Relabovaný Refrakterní	Lenalidomid Adriamycin Dexamethason	60 %
Knop S, et al.: Blood 2007; 110 [abstract 2716]	RAD Fáze I DL 5	30	Relabovaný Refrakterní	Lenalidomid Adriamycin Dexamethason	87 %
Morgan G, et al.: Br J Haem. 2007;137:268-9.	RCD Fáze	20	Relabovaný Refrakterní Lenalidomid	Cyklofosfamid Dexamethason	65 %
Schey SA, et al.: Br J Haem. 2010; 150(3): 326-33.	RCD Fáze I	31	Relabovaný Refrakterní Lenalidomid	Cyklofosfamid Dexamethason	81 %
Palumbo A, et al.: Hematologica 2008;93(s1):256 [abstract 0636]	RMPT Fáze I/II	43	Relabovaný Refrakterní Lenalidomid	Melfalan Prednison Thalidomid	91 %
Knop S, et al.: Blood 2009; 113(18): 4137-43	RAD Fáze I/II	69	Relabovaný Refrakterní Lenalidomid	Adriamycin Dexamethason	73 %

* HD dexamethasone - high dose- vysokodávkovaný dexametazon, LD dexamethasone- low dose - nízkodávkovaný dexametazon

průjem a svalové křeče. I nepřítomnost zácpy a ospalosti, které zpravidla provázejí podávání thalidomidu, je vysoce ceněna řadou nemocných. Bezpečnostní profil je u starších i mladších (dospělých) pacientů podobný (*Dimopoulos, 2011, Lonial, 2009, Ishak, 2008*).

8.3.4 Dávkování lenalidomidu

Dávkování lenalidomidu dle SPC je doporučeno perorálně v dávce 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v rám-

ci 28 denního léčebného cyklu. Dávka dexametazonu je doporučena dle SPC. Současné klinické zkušenosti ukazují, že přijatelnou celkovou dávkou dexametazonu u pacientů starších (senioři) je 160 mg a u pacientů mladších (junioři) 320 mg. Některé studie prokázaly při snížených dávkách dexametazonu vyšší toleranci a účinnost léčby (*San Miguel, 2007*). Je třeba zvážit i věk pacientů a přiměřenou dávku dexametazonu (*Dimopoulos, 2011*).

Úpravy dávky lenalidomidu dle SPC jsou nutné v případě projevů myelotoxicity stupně 3 a 4 (tab. 8.8 a tab. 8.9).

V kombinovaných režimech je dávka lenalidomidu 25 mg pravděpodobně vysoká. Dávku je potřeba adekvátně upravit a v případě potřeby použít včas růstové faktory (Mateos, 2008).

Je nezbytné redukovat dávku lenalidomidu u pacientů s renálním selháním (střední, těžkou poruchou funkce ledvin či v konečném stadiu onemocnění ledvin), vzhledem ke skutečnosti, že téměř 70 % lenalidomidu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami. Je doporučeno během léčby pravidelně sledovat renální funkce (Nieswizky, 2007). Při odpovídající redukci dávky kombinace Len/ Dex lze tuto kombinaci bezpečně a účinně použít u renálního selhání všech stupňů (tab.8.10).

8.3.5 Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu onemocnění. Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu Ib).
- Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávkou je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván až do relapsu onemocnění dle SPC a registračních studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předléčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. Žádný z režimů nepřekračuje doporučenou dávku výše uvedeného denního množství léku. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší síly (např. 10 a 15 mg) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Užití nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání se standardním režimem. Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu 4).
- Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenie může být zvládnuta v kombinaci s růstovými faktory (G-CSF), dávky lenalidomidu se modifikují nebo se léčba přerušuje. Trombocytopenie může být zvládnuta v kombinaci s transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby.
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem VTE. LMWH (1000 IU/kg) je doporučován pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuro-

Tab. 8.8 Úpravy dávek lenalidomidu při trombocytopenii.

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1
při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 2 nebo 3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

Tab. 8.9 Úpravy dávek lenalidomidu při neutropenii.

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)	Pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1 jednou denně
při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 1, 2 nebo 3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

Tab. 8.10 Úpravy dávek lenalidomidu při poruše funkce ledvin.

Funkce ledvin (clearance kreatininu-CLcr)	Úprava dávky
Střední porucha funkce ledvin ($30 \leq CLcr < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně*
Těžká porucha funkce ledvin ($CLcr < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	15 mg obden**
Konečné stadium onemocnění ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) ($CLcr < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně, v den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze

patii. Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- **Přínos při dlouhodobém podání lenalidomidu u pacientů s RRMM převyšuje rizika vzniku sekundárních primárních malignit (SPM) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Před zahájením léčby Revlimid je potřebné vzít v úvahu riziko vzniku SPM. Na tuto skutečnost je třeba nemocného upozornit a vše s ním řádně prodiskutovat (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

- 1 Anderson KC et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma(MM): Encouraging outcomes in tolerability in a phase II study [abstract]. J.Clin Oncol.2009;27:Abstract 8536.
- 2 Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1782-91.
- 3 Avet-Loiseau H, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. Leukemia 2010; 24(3): 623-8.
- 4 Baz R, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin- based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: Safety and efficacy. Annals of Oncology 2006; 17(12): 1766-71.
- 5 Breitkreuz I, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone remodeling markers in multiple myeloma. Leukemia 2008; 22 (10): 1925-32.
- 6 Cavallo F, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. Leukemia 2011; 1-5.
- 7 Cavo M, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117(23): 6063-6073.
- 8 Davies F, et al. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. Blood Review 2010; 24 (Suppl 1):S13–S19.
- 9 Delforge M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone has similar tolerability and efficacy in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with or without history of neuropathy. Blood 2009; 114:1490 [abstract 3873].
- 10 Delforge M, et al. Postapproval safety study (PASS) of lenalidomide compared with other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: eval. of peripheral neuropathy in the first 1,011 patients. Blood 2010; 116 [abstract 919].
- 11 Dimopoulos M, et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007; Nov 22; 357(21):2123-32.
- 12 Dimopoulos MA, et al. Long term follow up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2009; (23): 2147-2152.
- 13 Dimopoulos MA, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. Leukemia 2011; Epub ahead of print.
- 14 Dimopoulos MA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed/and refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. Cancer 2010; (116): 3807-3814.
- 15 Gandhi AK, et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of Tand NK cell function. Curr Cancer Drug Targets. 2010;10: 155–167.
- 16 Guglielmelli T, et al. Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients. Eur J Cancer 2011; (47): 814?818.
- 17 Harousseau JL, et al. The quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica 2010; (95): 1738-1744.
- 18 Heider U, et al. Bone markers in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; (42): 1544-53.
- 19 Chanan- Khan AA, et al. For the treatment of B-cell malignancies. J Clin Oncol 2008; 26(9): 1544-52.
- 20 Chanan, Khan AA, Yu Z, Weber D, et al. Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) significantly improves time to progression (TTP) in non-stem cell transplant patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM): analysis from MM-009 and MM-010 randomized Phase III clinical trials. Blood 2006; 108 [abstract 3554].
- 21 Ishak J, et al. Declining rates of adverse events and dose modifications with lenalidomide in combination with dexamethasone. Blood 2008; 112 [abstract 3708].
- 22 Jakubowiak AJ et al. Lenalidomide, Bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: updates results of a phase I/II[abstract]. Blood 2009; 114(22): Abstract 132.
- 23 Klein U, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2009; 88: 67–71.
- 24 Knnepers E, et al. Analysis of efficacy and prognostic factors of lenalidomide treatment as part of a Dutch compassionate use program. Clin Lymfoma Myeloma Leuk 2010; 10:138-143.
- 25 Knop S et al. Efficacy and toxicity of RAD regimen (Revlimid, Adriamycin, Dexamethasone) in relapsed and refractory multiple myeloma- A phase I/II trial of “Deutsche Studiengruppe Multiples myelom“. ASH(Annual Meeting and Eposition)2007: Abstract 2716.
- 26 Knop S. et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118 (21): Abstract 3967.
- 27 Knop S. et al. Lenalidomide, adriamycin a dexamethasone in patients with relapse and refractory multiple myeloma: a report from German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples myelom). Blood 2009; 113: 4137-4143.
- 28 Kotla V. et al. Mechanism of action lenalidomid in hematological malignancies. J Hematol Oncol 2009; 2:36.
- 29 Kumar S et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and de-

- xamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: Results from a Phase 2 trial. *American Journal of Hematology* 2011; 86(8): 640-5.
- 30 Kumar S, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 2035-2042.
 - 31 Kumar S, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib containing regimens. *Blood* 2009; 114:1729-1735.
 - 32 Kumar S, et al. Novel three- and four drug combination regimens of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for previously untreated multiple myeloma: Results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION study [abstract]. *Blood* 2010; 116:Abstract 621.
 - 33 Kumar S, et al. Novel three- and fourdrug combination regimens of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for previously untreated multiple myeloma: Results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION study [abstract]. *Blood* 2012; prepublished online March 15, 2012; doi:10.1182/blood-2011-11-395749.
 - 34 Kumar S, et al. Stem cell mobilization following initial therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3467 (ASH Annual Meeting Abstracts).
 - 35 Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10):1179-1184.
 - 36 Lonial S, et al. Neutropenia is predictable and early event in affected patients with relapse/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2009; 114: (abstract 2879).
 - 37 Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Prepublished online January 23, 2012; doi 10.1182/blood-2011-11-374249.
 - 38 Madan S et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118(7): 1763-5.
 - 39 Mark T, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 795-798.
 - 40 Marriot JB, et al. Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Current Drug Targets Immune Endocr Metab Disord* 2003; 3: 181-186.
 - 41 Mateos MV, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:2259-2266.
 - 42 Mateos MV, et al. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *Br J Haematol* 2008; 140: 324-326.
 - 43 Mazumder et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia* 2008; 22: 1280-1281.
 - 44 Mc Carthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770-81.
 - 45 McCarthy P, et al. *Haematologica* 2011; 96(s1):S23-S24 [oral presentation].
 - 46 Mitsiades M., et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappa B blockade of multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99: 4079-86.
 - 47 Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137:268-269.
 - 48 Niesvizky R, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse event evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol* 2007; 138: 640-643.
 - 49 Palumbo A, et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide(Len)Combined with Melphalan and Prednisone followed by Continuous Lenalidomide Maintenance(MPR-R) in Patients-65 Years(Yrs) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma(NDMM): Updated Results from Pts Aged 65-75 Yrs Enrolled in MM-015. *Blood (ASH Annual meetings abstract)* 2011; 118(21):Abstract 475.
 - 50 Palumbo A, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1759-69.
 - 51 Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414-423.
 - 52 Paripati H, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1282-1284.
 - 53 Rajkumar SV, et al. A randomised phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Blood* 2007; 110: Abstract 74.
 - 54 Rajkumar SV, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 29-37.
 - 55 Reece D, Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: Adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009; 114(3): 522-5.
 - 56 Reske T, et al. Mechanism of action of immunomodulatory agent in multiple myeloma. *Med Oncol* 2010; 27 Suppl. 1: 7-13.
 - 57 Revlimid (lenalidomide) prescribing information. Sumit, NJ: Celgene Corporation, January 2012. Available from URL http://www.ema.europa.eu/docs/en-GB/document_library/EPAR_Product_human/000717WC500056018.pdf (last accessed 2012 Jan 13).
 - 58 Richardson P, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116:679-686.
 - 59 Richardson P, et al. Multicenter, phase I dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed/refractory

- multiple myeloma(MM). J. Clin Oncol 2009;27:5713-5719.
- 60 Richardson P, et al. Multicenter, phase II Trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed/refractory multiple myeloma(MM):updated efficacy and safety data after >2 years of follow-up [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 3049.
 - 61 Richardson P, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2009; 114(4): 772-8.
 - 62 Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase II study of Lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3458–3464.
 - 63 Richardson PG, Jagannath S, Avigan D et al. Lenalidomide plus Bortezomib (Rev-Vel) in relapsed/ refractory multiple myeloma: Final results of a multicenter phase trial. Proc Am Soc Hematol 2006 (abstr 405).
 - 64 Roussel M, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. Recent Results Cancer Res 2011; 183:189-206.
 - 65 San Miguel JF, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(1):38-43.
 - 66 San Miguel, et al. Dexamethasone dose adjustment seem to result in better efficacy improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). Blood (ASH Annual Meeting Abstract) 2007; 110: (abstract 2712).
 - 67 Schey SA, et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients: A Phase I/II study. British Journal of Haematology 2010; 150(3): 326-33.
 - 68 Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 2009; 82: 426–432.
 - 69 Teo SK, et al. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. AAPSJ 2005; 7 (1): E 14-9.
 - 70 Wang M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood 2008; 112: 4445–4451.
 - 71 Weber DM, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357: 2133–2142.
 - 72 Weber DM, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. J Clin Oncol 2008; 26: Abstr. 8542.
 - 73 Zonder JA, et al. Superiority of lenalidomide (len) + high dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG Trial SO232; [Abstract]. Blood 2007; 110: Abstract:77.

8.4 Bendamustín

Bendamustín je zástupcem alkylačních chemoterapeutik, který byl syntetizován v roce 1963 v Institutu Mikrobiologie a Ex-

perimentální léčby v Jeně (*Ozegowski, 1971*). Na rozdíl od jiných zástupců alkylačních cytostatik obsahuje molekula bendamustinu též purinový kruh a blíží se tak též účinku antimetabolitů (resp. purinových analog). Jeho mechanismus účinku nebyl dosud plně vysvětlen, přesto je znám kromě působení cytotoxického též jeho vliv na štěpení dvouvláknové DNA nezávisle na buněčném cyklu, aktivace signální dráhy pro poškození DNA, spuštění p53 závislé i p53 nezávislé apoptózy a stresové odpovědi, a také inhibice kontrolních bodů s indukci mitotické katastrofy. (*Leoni, 2008, Tážej, 2011*) Zásadní je skutečnost, že bendamustin nemá zkříženou rezistenci s ostatními cytostatiky díky odlišnému mechanismu účinku.

V České republice byl bendamustin používán velmi limitovaně v rámci Specifického léčebného programu od roku 2010. Od 3.8.2011 je nově registrován pod názvem Levact pro nemocné v primoléčbě mnohočetného myelomu u nemocných nevhodných k autologní transplantaci kmenových buněk, kteří v době diagnózy trpí neuropatií vylučující použití thalidomidu nebo bortezomibu. Jeho použití v relapsu onemocnění je možné na základě žádosti příslušné zdravotní pojišťovně. Ve Slovenské republice se používá od roku 2009 v rámci individuálních žádostí o mimořádný dovoz na konkrétního pacienta. Bendamustin je v SR registrován od 28.6.2011 a kategorizovaný (plně hrazený) od 1. 4. 2012 v indikaci první linie léčby (progredujících ve stádiu II nebo ve stádiu III podle Durie-Salmon) v kombinaci s prednisonem u pacientů starších 65 let, kteří nesplňují kritéria pro transplantaci kmenových buněk, a kteří měli v čase diagnózy klinickou neuropatii vylučující použití léčby thalidomidem nebo bortezomibem.

8.4.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu Bendamustín u nemocných s relabujícím a refrakterním MM (RRMM)

Průlomem pro klinické použití bendamustinu u mnohočetného myelomu byly klinické studie fáze I/II a II, které prokázaly účinnost u nemocných s relabujícím onemocněním (*Bremer, 2002, Knop, 2005*).

Bendamustín u nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt bendamustinu v monoterapii u NDMM. V randomizované studii fáze III byl u nemocných s NDMM léčebných kombinací bendamustin a prednison zjištěn vyšší počet léčebných odpovědí (ORR 75 vs. 70 %; CR 32 % vs. 13 %) ve srovnání s režimem melfalan a prednison. Rovněž délka remise a doba do selhání léčby (DOR 18 vs. 12 měsíců, $p < 0,02$; interval TTF 14 vs. 10 měsíců, $p < 0,02$) byly signifikantně delší ve skupině nemocných léčených bendamustinem (*Pönisch, 2006*).

V současné době probíhá řada studií hodnotící účinnost bendamustinu jak v primoléčbě, tak i v léčbě relapsu onemocnění v kombinačních režimech včetně zařazení nových léků s biologickým mechanismem účinku (thalidomid, bortezomib, lenalidomid). Výsledky již dokončených studií potvrdily vysokou účinnost těchto kombinačních režimů (*Fenk, 2007, Lentsch, 2010, Pönisch, 2008*).

8.4.2 Vedlejší účinky a tolerance bendamustinu

Toxicita režimů s bendamustinem pozorovaná ve studiích i v kohortě nemocných léčených v rámci Specifického léčebného programu byla mírná a převážně hematologická. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří neutropenie, trombocytopenie, anémie, z nehematologických toxicit pak infekční komplikace,

nauzea, zvracení, průjem či zácpa, alopecie, ztráta chuti k jídlu, kašel, bolest hlavy, váhový úbytek, únava, slabost, vyrážka, arytmie, zvýšení jaterních testů, experimentálně pak byly zjištěny fetální malformace. Bendamustin je všeobecně velmi dobře tolerován. I u vysoce předlčených nemocných byla hematologická toxicita akceptovatelná. Jeho podání neprovází riziko vzniku neuropatie, další výhodou je možnost léčby neredukovanými dávkami i u nemocných s významnou renální insuficiencí.

8.4.3 Dávkování bendamustinu a délka léčby

Bendamustin je určen pro nitrožilní podávání. Maximální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální. Doporučená dávkovací schémata ve studiích fáze I-III používala bendamustin v dávce 60-150 mg/m² po dobu 1-5 dnů ve 28denních cyklech.

Optimální dávka není stanovena. Dle SPC je doporučeno dávkování 120-150 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 20 – 50 mmol/l) se doporučuje snížení dávky o 30 %. U nemocných s glomerulární filtrací 10ml/min. není úprava dávky nutná. Optimální délka léčby bendamustinem dosud nebyla stanovena.

8.4.4 Doporučení pro léčbu bendamustinem

- **Bendamustin je indikován v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu v případě přítomné neuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo alkeranu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných s clearance kreatininu 10 ml/min. není úprava dávky nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **U nemocných bez renální insuficience je bendamustin indikován v kombinovaných režimech v případě rezistence na konvenční alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu bilirubinu 20 – 50 mmol/l je možné bendamustin bezpečně podávat s 30% redukcí dávky. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Optimální dávka bendamustinu není stanovena. Dle SPC je doporučeno dávkování 120-150mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. Dávkování den 1 a 8 (případně modifikace) je doporučenou variantou v kombinovaných režimech na základě klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

- 1 Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002; 128: 603-609.
- 2 Fenk R, Michael M, Zohren F, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48: 2345-2351.
- 3 Knop S, Straka Ch, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*, 2005; 90: 1287-1288.
- 4 Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy R, et al. Combination of Bendamustine, Lenalidomide, and Dexamethasone In Patients with Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Is Safe and Highly Effective: Results of a Phase I Clinical Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; 116: 989.
- 5 Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 309-317.
- 6 Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, (-[1-methyl-5-bis(2-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *Zbl Pharm*, 1971; 11: 1013-1019.
- 7 Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone: A randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006; 132: 205-212.
- 8 Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br J Haematol*, 2008; 143: 191-200.
- 9 Tajeja N. Bendamustine: Safety and Efficacy in the Management of Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. *Clin Med Insights Oncol*, 2011; 5: 145-156.

9. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

9.1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušeně autologní transplantace (ATKD, AT) se celosvětově rozšířilo v 90. letech dvacátého století (v ČR poprvé v roce 1996) s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití „juniorů“, tedy nemocných s MM do 60-70 let bez kontraindikací tohoto postupu. Dosavadní pokusy nahradit tuto metodu jinými postupy (zejména při současné nabídce cílené léčby) zatím selhávají. Proto i v roce 2012 platí, že autologní transplantace je stále považovaná za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 60-70 let dle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V našich podmínkách je nejvíce užívaná věková hranice do 65 let, s přihlédnutím k biologickému věku nemocného.

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m², nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci, respektive vstupní indukční léčbě (dnes zpravidla jde o kombinovaný režim na bázi nového léku, glukokortikoidů a chemoterapeutika nepoškozující kostní dřeň). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a následném podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobě (4 měsíce) použití thalidomidu a bortezomibu nepoškozují kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový podobně jako časné přihojení štěpu (Cavo, 2005, Lokhorst, 2005, Harousseau, 2005, Jagannath, 2005).

9.2 Srovnání autologní transplantace s konvenční léčbou

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro drtivou většinu nemocných. Peritransplantační mortalita (TRM; Transplant Related Mortality) je obvykle menší než 3%, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2%. Řada vyspělých center včetně českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1%.

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná, u nekomplikovaného stavu předpokládáme cca 14denní hospitalizaci s přihojením štěpu kolem 10.-12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně. Hlavními komplikacemi jsou infekce a mukositida. Do plné kondice se pacient dostává zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky většiny randomizovaných klinických studií (např. francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC 7 a francouzské MAG 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčby ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí, významně delší dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90 a MRC7; Pethema) a významně delší celkové přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM90 a MRC7) (Attal, 1996, Child, 2003, Bladé, 2003, Femand, 2005, Barlogie, 2006). Prioritu ATKD před konvenční léčbou potvrzují i současné studie, ve kterých jsou používány nové léky ve své nejúčinnější podobě (kombinované režimy + udržovací léčba) (Pallumbo, 2011).

9.3 Jiné výhody autologní transplantace oproti konvenční léčbě

Léčba trvá kratší dobu ve srovnání s konvenční léčbou, která probíhá zpravidla 8-12 měsíců. V případě AT je léčba s krátkou indukci zakončenou AT významně kratší, přibližně 6-7 měsíců, což je pacienty významně ceněno.

Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní dávce závislé toxicity léků, jakou je nepochybně například neuropatie indukovaná léčbou. V rámci objektivit je nutno podotknout, že k dispozici není práce analyzující tuto skutečnost. Jde o názor experta podložený zkušeností. V dnešní době tento fakt stoupá na významu v souvislosti s prodloužením celkového přežití, důrazem na kvalitu života po léčbě a podobným typem nežádoucích účinků u nových léků.

Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakování AT (Křivanová, 2004), tak k rekonstrukci hematopoese v případě potřeby a k akutnímu řešení agresivních až fulminantních relapsů provázených hlubokou pancytopenií, kde bychom jinak mohli podat jen kortikoidy. Využití akutní „mini AT“ s podáním melfalanu v dávce 100 mg/m² je vysoce účinnou léčebnou metodou, která zachrání nejméně 1/3 nemocných, jinak jistě ztracených a umožní i získat čas na použití nových léků (Krejčí, 2007).

O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje a tento léčebný postup je stále zlatým standardem i v roce 2012 pro všechny nemocné, kteří ji mohou podstoupit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Tab. 9.1

Výsledky jednotlivých studií porovnávajících jednu nebo dvě AT.

Studie	Počet pacientů	Single vs Double	CR rate (%) Single vs Double	P	EFS (měsíce) Single vs Double	OS (měsíce) Single vs Double	P
IFM94	399	42 vs 50	0.1	25 vs 30	0.03	48 vs 58	0.01
MAG95	227	39 vs 37	NS	31 vs 33	NS	49 vs 73	0.14
Bologna96	220	31 vs 43	NS	21 vs 31	0.02	56 vs 60	NS
GMMG	261	–	–	23 vs NR	0.03	–	–
Hovon22	303	13 vs 28	0.002	20 vs 22	0.01	55 vs 50	NS

9.4 Použití tandemové autologní transplantace

Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) je problém řešený v pěti randomizovaných klinických studiích (*IFM 94 - Attal, 2003, MAG95 - Feraud, 2003, Bologna 96 - Cavo, 2007, GMMG - Goldschmidt, 2005 a HOVON – Sonneveld, 2007, Barlogie B, 2007*) jejíž výsledky shrnuje tabulka 9.1.

Výsledky tandemové AT byly lepší v případě léčebné odpovědi ve 3 (*IFM94, Bologna a HOVON*) z 5 studií, v prodloužení doby do relapsu ve 3 (*IFM94, Bologna a GMMG*) z 5 studií a v prodloužení celkového přežití ve 2 (*IFM94, MAG95*) z 5 studií. Data z největší z těchto studií s 399 zařazenými nemocnými, francouzské studie IFM 94, potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro podskupinu nemocných nedosahující velmi dobré léčebné odpovědi (VGPR; pokles M-Ig ≥ 90 %) po provedení první AT (*Harousseau, 2005*). Podobně Cavo et al. prokázal, že přínos tandemové transplantace byl významný především ve skupině nemocných, kteří nedosáhli po první AT tzv. „nearCR“ s M-Ig bez možnosti kvantifikace a jen pozitivní imunofixací (*Cavo, 2007*). Lze říci, že využití druhé transplantace se stále liší v jednotlivých centrech a v pracovních skupinách (standardní tandemová transplantace, její provedení při nedosažení VGPR/PR, odložená druhá transplantace v případě prvního relapsu). Přínosem však není tzv. „triple“, čili trojitá ATKD s použitím nižších dávek melfalanu (*Ludwig, 2008*).

V rámci ČR platí názor, že provedení tandemové AT je základem zvažovaným léčebným postupem u nemocných, u kterých je cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, a to nejlépe iCR nebo mCR.

Pokud jsou však na základě průběhu první AT důvodné obavy, že průběh časné druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vysoké riziko TRM a další komplikací, je vhodné použít méně intenzivní konsolidační léčbu.

9.5 Vysokodávkové myeloablativní režimy pro autologní transplantace

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m^2 ; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM. Tato dávka je optimalizovaná co do účinnosti a toxicity. Dosavadní pokusy překonat tento režim selhaly. Některá centra přidávala v minulém století k chemoterapii nejdříve celotělové ozáření, to však jen zvyšovalo toxicitu léčby, ale nezlepšovalo její výsledky (*Lokhorst, 1999*). Analýzy z registru EBMT (*Bjorkstrand, 2001*) i výsledky randomizované klinické studie IFM9502 potvrzují výhody použití melfalanu. Podobně byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými cytostatiky, jejichž detailní popis je nad rámec těchto doporučení. Není k dispozici žádná práce prokazující lepší výsledky s menší toxicitou než režim MEL200. Snad nejčastěji byla zkoušena kombinace BU/MEL v různých dávkách (Busulfan 10-16 mg a melfalan 100-140 mg/m^2). Ve studii Španělské myelomové skupiny (PETHEMA) MM200 byl režim BU/MEL nahrazen klasickým režimem MEL200, již v jejím průběhu z důvodu toxicity, zvl. vyšší četnosti venookluzivní nemoci, která měla při použití režimu BU/MEL četnost 8 % a TRM 2 % oproti 0,4 % s TRM 0,2 % při použití režimu MEL200 (*Carreras, 2007*).

Jednou z logicky zkoumaných cest byla snaha zvýšit dávku melfalanu. Je jisté, že dávka melfalanu musí být při renální insuficienci z důvodů rizika těžké mukozitidy snížena na nejméně $100\text{--}140 \text{ mg/m}^2$ (*Badros, 2001*). Mukozitida je i limitující toxicitou při zvyšování dávky melfalanu na 220 mg/m^2 nebo dokonce 240 mg/m^2 . V současné době nejsou k dispozici jednoznačná data pro zvyšování dávky.

9.6 Snížení kontaminace myelomových buněk ve štěpu kmenových hematopoetických buněk

Čištění (purging) odseparovaných krvetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) má za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Tento postup byl v devadesátých letech technicky dorešen pro klinické použití se zaměřením především na pozitivní selekci CD34+ buněk. V klinické praxi tak dojde ke snížení počtu nádorových buněk až o 5 logaritmů, v jedné z randomizovaných studií činil medián 2,2 logs s rozpětím 0,77-5,96 (*Bourhis, 2007*). Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích (*Bourhis, 2007, Stewart, 2001*), které tuto hypotézu nepotvrdily. Máme tedy k dispozici opakované důkazy, že použití ekonomicky nákladného „purgingu“ dosahuje celkově podobných léčebných výsledků (*Bourhis, 2007, Stewart, 2001*), navíc jsou bohužel nemocní díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí. Nověji bylo prokázáno, že míra kontaminace štěpu myelomovými buňkami nemá žádný vliv na prognózu nemocných (*Ho, 2008*).

9.7 Režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m^2) vhodnou pro seniory

Starší nemocní snášejí léčbu standardní dávkou MEL200 výrazně hůře. Zvláště vyšší četnost gastrointestinální toxicity (45 % vs 23 %, $p=0,06$) limituje její použití, přestože z ní řada nemocných může mít významný přínos. Menší tolerance a vyšší riziko souvisí i s přítomností řady přidružených interních onemocnění (*Jantunen, 2006*). Nad 70 let je pak použití standardní AT s MEL200 vysoce rizikové s TRM až 16 % (*Badros, 2001*). Je nutné také připomenout výsledky francouzské studie IFM90, ve které byla porovnávaná konvenční léčba oproti autologní transplantaci s použitím MEL200 (*Attal, 1996*). V podanalýze zaměřené na věk měla přínos z AT především skupina nemocných do 60 let a méně skupina nemocných ve věku 60 až 65 let. Nad 65 let se přínos AT nepotvrdil (*Harousseau, 2003*). Podobný trend byl popsán v rozsáhlé populační studii ve Skandinávii u 657 analyzovaných nemocných (*Lenhoff, 2006*).

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m^2 melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu ($100\text{--}140 \text{ mg/m}^2$), která je vhodnou jak pro seniory, tak i pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky, či pro pacienty s primární amyloidózou (*Ryšavá, 2011*). Zásadní výhodou takového režimu je dobrá tolerance nemocnými, především díky minimálnímu výskytu mukozitidy vyššího stupně než 2. Nejvíce prozkoumaným režimem je režim s 50 % redukcí melfalanu na 100 mg/m^2 (MEL100). Boccadoro a spol. prokázali přínos i schůdnost u seniorů v randomizované studii se 194 pacienty nad 65 let věku (*Palumbo, 2004*). Signifikantně byly zlepšeny všechny klíčové parametry: near CR 6 % vs. 25 % ($p=0,0002$), doba do relapsu ve 3 letech 16 % vs. 37 % a celkové přežití ve 3 letech 62 % vs. 77 % ($p < 0,001$). Podstatné bylo, že zlepšení bylo průkazné i ve skupině od 65-70 let (medián celkového přežití 37,2 vs. 58,0 měsíce). Jejich postup byl využit následně ve francouzské studii IFM 99-06.

Role AT s režimem MEL100 pro seniory je však v dnešní době malá, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Považujeme je za jednu z možností pro rizikové nemocné (z hlediska povahy myelomu), kterou můžeme zařadit do léčebné strategie s cílem dosažení opakované remise onemocnění.

9.8 Dlouhodobé výsledky režimů s použitím autologní transplantace

Zavedení AT zásadně zlepšila dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V první analýze provedené Brennerem a spol. byl sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002-2004 oproti období 1990-1992. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech byl 7,3 % (17,4 % vs. 11,1 %). Zásadní bylo zlepšení celkového přežití ve skupině pod 50 let (41,3 %) a 50-59 let (28,6 %) právě díky zařazení autologní transplantace. Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme je přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí (Hájek, 2007).

Dosažení maximální léčebné odpovědi, dnes nejméně biochemické standardní kompletní remise (CR) a nejlépe molekulární CR nebo imunofenotypové CR, je v současné době jedním z prvních cílů léčebné strategie u všech indikovaných nemocných. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) (Van de Velde, 2007). Dosažení CR je klíčový prognostický faktor, jehož význam na rozdíl od jiných konvenčních faktorů při použití nových léků nemizí (Attal, 2006, San Miguel, 2008). Bylo prokázáno, že dosažení imunofenotypové CR (iCR) hodnocené pomocí flowcytometrie, je lepší prognostický parametr než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80-90% nemocných (Paiva, 2011). Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60% nemocných, omezuje její využití v reálné praxi (Ladetto, 2010).

Zařazení nových léků k autologní transplantaci (před v rámci indukce, po v rámci konsolidace) přináší další významné zlepšování celkových výsledků. Platí, že režimy s thalidomidem jsou méně účinné než režimy s bortezomibem (Sonneveld, 2012). Na základě současných poznatků se zdá, že kombinace nových léků nemůže nahradit provádění autologních transplantací, ale jejich kombinace může dále zlepšovat dlouhodobé výsledky léčby. Je zcela zjevné, že 10-ti leté přežití nemocných se při použití AT zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě a dosahuje u nemocných mladších 65 let asi 30-40%. Použití autologní transplantace v rámci intenzivních režimů je jednou z podmínek případné vyléčitelnosti nemocných s MM. Vyléčitelnost je však možná jen u nemocných s tzv. nízkým rizikem na základě genově expresního profilu a cytogenetiky (van Rhee, 2010), ze kterých až 75% nemocných dosáhne minimálně kompletní remise onemocnění po provedení intenzivní léčby. Asi dvě třetiny nemocných jsou schopni tuto remisi udržet déle než 3 roky, což je klíčovým parametrem pro dlouhodobou remisi (Barlogie, 2011, Haering, 2009, van Rhee, 2010).

Dnes hovoříme o šanci na dlouhodobé přežití nad deset let dostupné asi 30-40% nemocným. Autologní transplantace je základním kamenem intenzivních režimů. Rezervy jsou nyní spíše v kombinované indukční a konsolidační léčbě a především udržovací léčbě. Následující dekáda téměř jistě přinese další zlepšení dlouhodobých výsledků.

9.9 Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným one-

mocněním ve věku do 65 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1-2 nové léky v indukční fázi a 1-2 AT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pacienti ve věku 65 – 75 let v dobrém celkovém stavu (*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podaném dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*purging*) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (*clearance* < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Literatura

- 1 Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, et al.: InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003 Dec 25;349(26):2495-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2004 Jun 17;350(25):2628.
- 2 Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T: Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2006 Nov 15;108(10):3289-94.
- 3 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. InterGroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996 Jul 11;335(2):91-7.
- 4 Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):600-7.
- 5 Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, Desikan R, Shaver MJ, Fassas A, McConnell S, Muwalla F, Barri Y, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(4):822-9.
- 6 Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):483.

- 7 Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89,1997, 789–793.
- 8 Barlogie B, Kyle RA, Anderso, KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, McCoy J, Moore DF Jr, Dakhil SR, Lanier KS, Chapman RA, Cromer JN, Salmon SE, Durie B, Crowley JC: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006 Feb 20;24(6):929–36. Epub 2006 Jan 23. Erratum in: *J Clin Oncol.*, 2006 Jun 10;24(17):2687.
- 9 Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103: 42a.
- 10 Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, Anaissie E, van Rhee F, Zangari M, Fassas A, Hollmig K, Pineda-Roman M, Shaughnessy J, Epstein J, Crowley J: Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 2006 Apr 1;107(7):2633–8. Epub 2005 Dec 1.
- 11 Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511–515.
- 12 Björkstrand B: European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2001 Jul;38(3):219–25.
- 13 Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al.: High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. *Blood* 102, 2003, 43a.
- 14 Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G, Salles G, Feremans W, Apperley J, Samson D, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Pico JL, Goldschmidt H; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnose myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007;92(8):1083–90.
- 15 Brenner H, Gondas A, Pulte D: Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2521–6. Epub 2007 Sep 27.
- 16 Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, Alegre A, de Arriba F, García-Laraña J, Bello JL, García R, León A, Martínez R, Peñarrubia MJ, Poderós C, Ribas P, Ribera JM, San Miguel J, Bladé J, Lahuerta JJ; Spanish Myeloma Group/ PETHEMA.: Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Dec;13(12):1448–54.
- 17 Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*, 376, 2010, 2075–2085.
- 18 Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2434–41.
- 19 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 Jul 1;106(1):35–9.
- 20 Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvie, M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe.: High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23(36): 9227–33.
- 21 Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood.* 1998 Nov 1;92(9):3131–6.
- 22 Fermand JP, Alberti C, Marollea, JP: Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2003;4(1):S59.
- 23 Goldschmidt H: Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 90:38, 2005 (suppl 1).
- 24 Hájek R, Mužík J, Maisnar V, Koptíková J, Dušek L. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky, *Klinická onkologie*, 20, 2007, Supplement 1 20, 147–151.
- 25 Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al.: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28:4621–4629.
- 26 Harousseau JL: Stem cell transplantation in multiple myeloma (0,1,or2). *Curr Opin Oncol* 2005;17(2): 93–8.
- 27 Ho J, Yang L, Banihashemi B, Martin L, Halpenny M, Atkins H, Sabloff M, McDiarmid SA, Huebsch LB, Bence-Bruckler I, Giulivi A, Allan DS.: Contaminating tumour cells in autologous PBSC grafts do not influence survival or relapse following transplant for multiple myeloma or

- B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008
- 28 Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD Jr, et al.: Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. *Blood*. 2009;114(7):1299-1305.
 - 29 Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
 - 30 Jagannath S, Durie B, Wolf J, et al.: Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for patients with untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, abstr. 0.725
 - 31 Jantunen E.: Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(11):715-20.
 - 32 Krejci M, Hajek R, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Havlikova K, Mayer J, Vorlíček J.: Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl.1): Abstr. 1358.
 - 33 Krejci M, Hajek R, Buchler T, Krivanova A, Svobodnik A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J.: Simple variables predict survival after autologous transplantation: a single centre experience in 181 multiple myeloma patients. *Neoplasma*. 2007;54(2):143-8.
 - 34 Krivanova A, Hajek R, Krejci M, Scudla V, Indrak K, Baccovsky J, Buchler T, Svobodnik A, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J; Czech Myeloma Group.: Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft -- a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie*. 2004 Jun;27(3):275-9.
 - 35 Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, et al.: Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2077-84.
 - 36 Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlsson K, Christiansen I, Dahl IM, Gimsing P, Hammerström J, Johnsen HE, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Nielsen JL, Tangen JM, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006 May;133(4):389-96.
 - 37 Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E, et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
 - 38 Lokhorst HM, Sonneveld E, Verdonck LF: Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology* 106, 1999, 18-27.
 - 39 Ludwig Heinz; Spicka Ivan; Linkesch Werner; et al. Double Transplantation with Melphalan (200 mg/m(2)) Compared with Triple Transplantation with Intermediate Dose Melphalan (100mg/m(2)) in Patients with Multiple Myeloma *BLOOD* Volume: 112 Issue: 11 Pages: 1139-1139 Published: NOV 16 2008
 - 40 Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Ma-loisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):731-5.
 - 41 Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, Mateos MV, et al.: Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1627-33.
 - 42 Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M,auta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Capella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 Nov 15; 104(10):3052-7.
 - 43 Palumbo A. et al.: Phase 3 MPR versus tandem ASCT. *ASH* 2011, abstr.3069.
 - 44 Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, Hulin C, Fruchart C, Marit G, Pégourié B, Lenain P, Araujo C, Kolb B, Randriamalala E, Royer B, Stoppa AM, Dib M, Dorvaux V, Garderet L, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):32-7.
 - 45 Ryšavá R, Straub J, Vacková B, Kořen J, Trněný M, Potyšová Z, Špička I. Results of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in one Czech center. *Amyloid*. 2011 Jun;18 Suppl 1:134-6.
 - 46 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
 - 47 Siegel DS, Jacobus S, Rajkumar VS, et al.: Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in the ECOG E4A03 randomized clinical trial [Abstract] *Blood*. 2010,116:38.
 - 48 Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM.: Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly

- Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 16. [Epub ahead of print]
- 49 Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, Cornelissen JJ, Schaafsma MR, van Oers MH, Wijermans PW, Westveer PH, Lokhorst HM; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007 Jul;92(7):928-35.
 - 50 Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, Freytes C, Stadtmauer E, Tarantolo S, Sahebi F, Stiff P, Meharchard J, Schlossman R, Brown R, Tully H, Benyunes M, Jacobs C, Berenson R, White M, DiPersio J, Anderson KC, Berenson J: Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3771-9.
 - 51 Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M: Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*, 2007;92(10):1399-406.
 - 52 Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al.: Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1220-7.

10. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

10.1 Základní informace o léčbě s pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (AloT) je terapie s možným kurativním potenciálem pro mnohočetný myelom (MM), což je částečně dáno reakcí štěpu proti myelomu (*graft-versus-myeloma effect*, *GVM*) a také nepřítomností myelomových buněk v štěpu krvetvorných buněk dárce (*Lokhorst, 2010*). Postavení aloT v terapii MM je stále diskutováno, s tímto výkonem je spojena významná morbidita a mortalita (*Lokhorst, 2010*). Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenou roli v terapii MM, a to především z důvodů značné toxicity (*Gahrton, 1996, Harrouseau, 2005*) a malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21-38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce (*Gahrton, 2001*). Přežití po aloT s myeloablativním režimem se pohybovalo mezi 21 až 28 % v době 5-7 let od provedení transplantace. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, bylo 6leté přežití 34 % (*Lokhorst, 2010*). Analýza dat z registru Evropské společnosti pro transplantace kostní dřeně (EBMT) srovnávala výsledky aloT provedených v letech 1994-1998, medián přežití byl 50 měsíců, na křivce přežití nebylo pozorováno plató (*Gahrton, 2001*).

10.2 Stávající indikace alogenní transplantace

Alogenní transplantace u MM nepatří dle doporučení EBMT z roku 2010 ke standardní léčebné indikaci, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence či nepřibuzného HLA identického dárce je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta (*Ljungman, 2010*). Názory na indikaci alogenní transplantace u MM nejsou jednotné, výsledky klinických studií nejsou jednoznačné (*Lokhorst, 2010*). Je doporučováno zvážit provedení aloT u vysoce rizikových pacientů (například s t (4;14); t (14;16); delecí 17p), případně

u vhodných pacientů s chemosenzitivním prvním relapsem MM po předchozí autologní transplantaci (*Lokhorst, 2010*).

10.3 Režimy s redukovanou intenzitou

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu byly zavedeny od devadesátých let 20. století režimy s redukovanou intenzitou (reduced-intensity conditioning, RIC). Tyto režimy sice mají nižší peritransplantační mortalitu (TRM), ovšem jejich dlouhodobý benefit je prozatím nejasný (*Barrosi, 2004*). Práce z roku 2005 shrnující výsledky alogenních transplantací u 229 pacientů s myelomem po redukováném přípravném režimu udává peritransplantační mortalitu do 1 roku 22 % a pravděpodobnost 3-letého přežití po transplantaci 41 % (*Crawley, 2005*). Jako faktory ovlivňující negativně přežití jsou udávány chemorezistentní onemocnění, více než 1 předchozí transplantace a ženské pohlaví dárce v případě, že příjemce je muž.

Práce z EBMT registru (*Crawley, 2007*) srovnává výsledky alogenních myeloablativních transplantací (196 pacientů) s výsledky alogenních transplantací po RIC režimech (320 pacientů). Jako přípravný režim v případě myeloablativní transplantace (myeloablative conditioning, MAC) byla většinou použita kombinace melfalan a celotělové ozáření (TBI) nebo cyklofosfamid a TBI. V případě RIC režimů se jednalo nejčastěji o kombinaci fludarabinu s melfalanem, busulfanem nebo TBI v nižší dávce. Léčebná odpověď byla vyšší u pacientů po MAC, bylo dosaženo 53 % kompletních remisí, u pacientů po RIC bylo dosaženo 33,6 % kompletních remisí. Chemosenzitivní onemocnění v době transplantace bylo asociováno s lepší potransplantační léčebnou odpovědí. Mortalita v souvislosti s transplantací byla 2 roky po transplantaci 37 % versus 24 %, pravděpodobnost relapsu 3 roky po transplantaci byla 18,9 % versus 34,5 %, pravděpodobnost celkového přežití ve 3 letech 50,8 % versus 38,1 %. Dle této práce pacienti po RIC režimu měli sice významně nižší TRM, ovšem byla u nich významně vyšší četnost relapsů a celkové přežití nebylo statisticky signifikantně odlišné od myeloablativního režimu.

Značná heterogenita řady klinických studií s RIC režimy nedovoluje udělat definitivní závěry stran optimálního RIC režimu.

mu u pacientů s MM, prozatím není zcela jasný benefit RIC režimů oproti režimům myeloablativním, randomizované studie chybí (Lokhorst, 2010).

10.4 Srovnání kombinovaných transplantací (autologní a alogenní) s autologní transplantací

Italští autoři publikovali randomizovanou studii, srovnávající výsledky terapie tandemovou autologní transplantací s výsledky léčby autologní a následně alogenní nemyeloablativní transplantace od HLA identického sourozence u 162 pacientů s nově zjištěným MM. Při mediánu sledování 45 měsíců byla doba do relapsu i celkové přežití delší v alogenní větvi (medián EFS 35 měsíců versus 29 měsíců, medián OS 80 měsíců versus 54 měsíců) (Bruno, 2007).

Francouzští autoři prospektivně srovnali tandemovou autologní transplantaci a autologní transplantaci následovanou alogenní transplantací od HLA identického sourozence po RIC režimu u vysoce rizikových pacientů s nově diagnostikovaným MM (delece chromosomu 13 a vysoký beta₂mikroglobulin). Mezi oběma léčebnými protokoly nebyly zjištěny zásadní rozdíly, pokud jde o dobu do relapsu a celkové přežití (Garban, 2006).

Provedení alogenní transplantace u MM pacientů relabujících po předchozí autologní transplantaci je možné a má význam především u chemosenzitivního relapsu nemoci (Einsele, 2003). Ovšem dle dostupných klinických studií nemá tato léčebná varianta zcela jednoznačný přínos například ve srovnání s provedením další autologní transplantace v rámci terapie relapsu MM, pokud jde o dobu do dalšího relapsu či celkové přežití (Qazilbasch, 2006, Elice, 2006). Jednalo se však o menší soubory pacientů a randomizované studie v této oblasti neexistují (Bensinger, 2006). Současné poznatky o alogenní transplantaci u MM shrnují práce z roku 2008 a 2010 (Gahrton, 2008, Lokhorst, 2010), je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, význam dosažení molekulární remise, dále je uveden přehled ne-randomizovaných studií u režimů s redukovanou intenzitou, přehled prospektivních studií srovnávajících režimy s redukovanou toxicitou s autologní transplantací a dále jsou diskutovány možnosti, jak zlepšit výsledky alogenní transplantace (infuze dárčových lymfocytů, možné využití nových léků (bortezomib, lenalidomid, thalidomid), dále využití NK buněk k modulaci reakce štěpu proti hostiteli a zvýšení protimyelomového efektu a další. Je zdůrazněno, že hlavní limitací myeloablativní alogenní transplantace u MM je stále vysoká peritransplantační mortalita, a proto její provedení nelze všeobecně doporučit vyjma klinických studií u vybraných skupin pacientů v kombinaci s novými léky či jinou terapií. Ze 4 klinických studií, které srovnávaly provedení autologní transplantace a následně alogenní transplantace po RIC s provedením dvou autologních transplantací, bylo popsáno signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí u 2 studií ze 4, signifikantní prodloužení doby do relapsu u 2 studií ze 4 a významné prodloužení celkového přežití u 2 studií ze 4 (Garban, 2006, Bruno, 2007, Rosinol, 2008, Bjorkstrand, 2008). Je zapotřebí delší doby sledování pacientů k definitivnímu zhodnocení výsledků. Jsou nutné další terapeutické strategie, které učiní alogenní transplantaci bezpečnější a efektivnější pro pacienty s MM, prozatím je tato léčebná varianta doporučována především v kontextu klinických studií (Lokhorst, 2010).

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu zůstává kontroverzní. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita po myeloablativním režimu významně omezuje použití alogenní transplantace v rámci terapie první linie u MM. Režimy s reduková-

nou intenzitou mají sice významně nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, na druhé straně ovšem nemají dostatečný antimyelomový efekt, byl popsán významně vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM. Před alogenní transplantací RIC režimem je proto doporučována významná redukce nádorové masy, kterou zabezpečí například provedení autologní transplantace (Harrouseau, 2007).

Provedení alogenní transplantace u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem by mělo být vyhrazeno pouze pro použití v rámci klinických studií. U mladších pacientů s mnohočetným myelomem relabujících po autologní transplantaci jde o možnou léčebnou alternativu chemosenzitivního relapsu onemocnění, pacient by však měl být vždy řádně poučen o možných rizicích této terapie. Upřednostněna by měla být spíše léčba s využitím nových léků (thalidomid, bortezomib, lenalidomid).

10.5 Doporučení pro alogenní transplantaci

- **Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznám s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Za optimální indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných. Za optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

- 1 Barosi G, Boccadoro M, Cavo M et al.: Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation Haematologica, 89, 2004, 717-741.
- 2 Bensinger W: The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. Leukemia 20, 2006, 1683-1689.
- 3 Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U et al.: Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. Bone Marrow Transpl 41, 2008, S38.
- 4 Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al.: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N. Engl. J. Med 356, 2007, 1110-1120.

- 5 Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstrand B et al.: Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109, 2007, 3588-3594.
- 6 Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105, 2005, 1532-4539.
- 7 Einsele H, Schafer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br. J. Haematol* 121, 2003, 411-418.
- 8 Elice F, Raimondi R, Tosi F et al.: Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am. J. Hematol* 81, 2006, 426-431.
- 9 Gahrton G, Bjorkstrand B: Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 93, 2008, 1295-1300.
- 10 Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit J Haematol* 113, 2001, 209-216.
- 11 Gahrton G: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol* 92, 1996, 251-254.
- 12 Garban F, Attal M, Michallet M et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 107, 2006, 3474-3480.
- 13 Harousseau JL, Moreau P, Attal M et al.: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol* 18, 2005, 603-618.
- 14 Harousseau JL: The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transpl* 40, 2007, 1123-1128.
- 15 Ljungman P, Bregni M, Brune M et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transpl* 45, 2010, 219-234.
- 16 Lokhorst H, Hermann E, Vesole D et al.: International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 28; 2010: 4521-4530.
- 17 Qazilbash MH, Saliba R, de Lima M et al.: Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 106, 2006, 1084-1089.
- 18 Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A et al.: A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112, 2008, 3591-3593.

11. Udržovací a konsolidační léčba

11.1 Vývoj v oblasti od roku 2009

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčby doznal v posledních letech zásadní posun. Po období částečné negace jsme v období pozitivních názorů na konsolidační a udržovací léčbu. Je to dáno výsledky, to je podstatné. Existují limitované možnosti použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity. Třebaže klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nežádoucí účinky jsou zásadní a jen 1/3 nemocných je schopná pokračovat v udržovací léčbě déle než jeden rok. Přínos udržovací léčby přitom není delší než jeden rok. Podobně je tomu s bortezomibem, třebaže přechod na podkožní podání a optimalizace zásadně zvyšují dlouhodobou tolerabilitu léku nemocnými a výsledky prvních studií jsou povzbudivé. Skutečností však zůstává, že léky indukující polyneuropatii nebudou pravděpodobně v krátkodobé perspektivě pro udržovací léčbu využívány. Naopak proběhla a dále probíhá řada randomizovaných studií upřesňující místo těchto léků v konsolidaci. Zásadní výsledky studií s lenalidomidem v udržovací léčbě předčily všechna očekávání, neboť přínos je větší než přínos jakékoliv jiné léčebné modality včetně autologní transplantace. Rychlé testování perorálních inhibitorů proteosomu s minimální četností polyneuropatii je rovněž velkým příslibem pro nezatěžující udržovací léčbu.

Pod pojmem **udržovací léčba** dnes rozumíme dlouhodobou léčbu (dva roky a více) zpravidla podávanou až do relapsu one-

mocnění s hypotetickým cílem blokovat interakce vedoucí k nové aktivitě onemocnění, třebaže nádorové buňky jsou v těle nemocného. Pod pojmem **konsolidační léčba** rozumíme časově ohraničené podávání léků (zpravidla do jednoho roku) s cílem dále snížit nádorovou masu v těle na minimum.

11.2 Interferon alfa v monoterapii a v kombinaci s glukokortikoidy nebo chemoterapií

Udržovací léčba interferonem alfa v monoterapii nebo v kombinaci s glukokortikoidy není v guidelines České myelomové skupiny a myelomové sekce ČHS doporučovaná od roku 2009. Nové léky jsou účinnější. Pro informaci uvádíme dvě souhrnné metaanalýzy. Je potřeba zdůraznit, že nikdy nebyl zjištěn specifický prediktivní znak určující, který z nemocných bude mít z interferonu přínos. V metaanalýze 12 klinických studií (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 2001*) s daty od 1543 pacientů bylo bezpříznakové přežití statisticky významně prodlouženo aplikací interferonu alfa ($p = 0,00001$), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o šest měsíců a medián celkového přežití byl prodloužen o sedm měsíců. Podobné výsledky byly získány v metaanalýze publikovaných dat (*Ludwig, 2000*), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o čtyři měsíce a medián celkového přežití o sedm měsíců. Velká randomizovaná studie v USA neprokázala přínos interferonu alfa ani po transplantaci, ani po konvenční léčbě (*Barlogie, 2003*). Výsledky randomizovaných studií s prokázanou účinností kombinované léčby interferonu s glukokortikoidy jsou dnes historicky pře-

konané, třebaže přínos pozorován (Boccadoro, 1997, Salmon, 1998). Důvodem je, že takové režimy již nejsou používány a v éře nových léků mohou být výstupy zavádějící. Použití interferonu a konečné chemoterapie nebo glukokortikoidů po provedení autologní transplantace nepřineslo pozitivní výsledky (Hájek, 2002).

11.3 Thalidomid v udržovací léčbě

Metanalýza randomizovaných klinických studií fáze III s udržovací léčbou thalidomidem potvrzuje přínos po provedení autologní transplantace. Došlo k statisticky významnému prodloužení PFS v šesti studiích a prodloužení celkového přežití ve třech studiích. Naopak je problematické hodnocení udržovací léčby po standardním režimu melfalan prednison s nebo bez thalidomidu. Problémem udržovací léčby je toxicita thalidomidu, zvláště pak polyneuropatie. Déle než rok toleruje léčbu thalidomidem méně než jedna třetina nemocných (Barlogie, 2010, Ludwig, 2012, van Rhe, 2010). V klinické studii MRC Myeloma IX byl medián podávání thalidomidu v udržovací fázi léčby jen 7 měsíců z důvodu tolerance. V analýze bylo prokázáno, že přínos mají jen nemocní s prognosticky příznivým nálezem [hodnocení chromozomálních abnormalit pomocí FISH] (Morgan, 2012). V této fázi, kdy jsou pro udržovací léčbu dostupné méně toxické léky je thalidomid doporučen jako součást krátkodobých intenzivních konsolidací. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomid mimořádně dobře snáší po řadu let (Maisnar, 2007). Na základě stávajících znalostí je lépe upřesněna skupina nemocných, která i při dobré toleranci nemá z léku přínos. Jde o nemocné s delecí či monosomií chromozomu 13 a skupinu nemocných s nálezem tzv. „prognosticky špatných chromozomálních abnormalit pomocí FISH (Attal, 2006, Morgan, 2012).

V našich doporučeních je thalidomid v dávce 100 mg denně doporučen u seniorů a juniorů bez delecce nebo monosomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t(14;16) a delecce chromozomu 17, a to pokud není k dispozici pro udržovací léčbu účinnější lék s menší toxicitou (např. lenalidomid). U těchto nemocných je doporučeno podávat thalidomid nejlépe ne déle než jednoho roku při dobré toleranci nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (názor expertů).

11.4 Bortezomib v udržovací léčbě

Ve studii GEM/Pethema byli pacienti v indukci léčení režimem VMP nebo VTP následně i randomizováni k udržovací léčbě VT nebo VP po dobu až tří let. Udržovací léčba bortezomibem statisticky významně prohloubila remisi onemocnění se zvýšením počtu kompletních remisí z 24 % na 42 % (Mateos, 2011). Při sledování 46 měsíců byl medián doby do progresu 35 měsíců (VT 39 měsíců vs. VP 32 měsíců; $p=0,1$) s trendem pro lepší celkové přežití v 5 letech pro režim VT (69 % vs. 50 %). V rameni VT byl ale zaznamenán vyšší podíl non-hematologické toxicity oproti VP režimu, počet nově indukovaných závažných polyneuropatií v udržovací léčbě byl rovněž vyšší při použití režimu VT (7 % vs. 2 %) (Mateos, 2011). Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také v další studii UPFRONT. Pacienti léčení režimy VD, VTD a VMP dostali následně udržovací léčbu bortezomibem v týdenním režimu v dávce 1,6 mg/m². Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázena jen omezenou další toxicitou. Celkové výsledky ještě nejsou známy (Niesvizky et al., 2008).

V italské randomizované klinické studii srovnávající VMP vs. VMPT byl rovněž po vstupní indukční léčbě použitý režim

VT jako udržovací léčba. Použití režimu VT oproti žádné udržovací léčbě znamenalo statisticky významné snížení rizika progresu o 41 % (PFS 37 vs. 27 měsíců). Léčba byla dobře snášena. Počet nově vzniklých závažných polyneuropatií byl 5 % (Palumbo JCO, 2010). Udržovací léčba bortezomibem (1,3 mg/m² každý druhý týden po dobu dvou let) byla hodnocena rovněž po provedení autologní transplantace s pozitivním výsledkem oproti thalidomidu (50 mg denně po dobu dvou let), nicméně je potřeba přihlídnout k designu studie ve které byly oba léky srovnávány i jako součást indukční fáze. Bortezomib signifikantně zlepšil interval PFS (35 vs. 28 měsíců; $p=0,02$), a při sledování 44 měsíců bylo signifikantně delší i celkové přežití ($p=0,049$), třebaže doposud nebylo dosaženo mediánu OS.

Zásadní bylo pozorování u prognosticky vysoce rizikových nemocných, u kterých byly výsledky ve prospěch použití bortezomibu ještě významnější (PFS 30 vs. 13 měsíců; $p=0,004$; OS 54 vs. 21 měsíců; $p=0,01$) (Sonneveld, 2012).

Výsledky klinických studií s bortezomibem v udržovací léčbě jsou povzbuzivé. Je zjevné, že problém vzniku polyneuropatie již v udržovací léčbě není zásadní, nicméně zůstává. Lze očekávat, že klinické studie s podkožním podáním mohou usnadnit aplikaci udržovací léčby, dále snížit četnost vedlejších účinků a zvýšit compliance nemocných takovému typu udržovací léčby. Optimální léčebné schéma udržovací léčby bortezomibem a přínos měřený prodloužením doby do progresu oproti placebo není ještě zhodnocen.

11.5 Lenalidomid v udržovací léčbě

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů (Palumbo 2011, Ludwig, 2012). K dispozici jsou tři velké randomizované klinické studie prokazující mimořádnou účinnost lenalidomidu v udržovací fázi onemocnění (Attal 2012, McCarthy, 2012, Palumbo, 2012).

Klinické studie u NDMM po provedení autologní transplantace

Lenalidomid byl posuzován ve dvou nezávislých randomizovaných klinických studiích fáze III jako udržovací léčba po provedení autologní transplantace. Jak ve studii CALGB 100104, tak ve studii IFM 2005-02 byl přínos lenalidomidu oproti placebo zcela zásadní.

Klinická studie CALGB 100104 srovnává lenalidomid s placebem jako indukční a udržovací léčbu po předchozí ASCT. Při mediánu sledování 34 měsíců bylo riziko progresu onemocnění sníženo o 66 % s prodloužením mediánu TTP ve skupině s lenalidomidem o 19 měsíců (46 vs. 27 měsíců). Ve skupině s lenalidomidem zprogredovalo nebo zemřelo 37 % ve srovnání s 58 % pacientů s placebem. Bylo dosaženo statisticky významného zlepšení celkového přežití skupině s lenalidomidem (88 % vs. 80 %). Použití lenalidomidu či jeho kombinace může tak z hlediska dlouhodobé kontroly onemocnění MM být optimální volbou pro udržovací léčbu (McCarthy, 2012).

Studie IFM 2005-02 prokázala po mediánu follow-up 45 měsíců zlepšenou odpověď u pacientů po ASCT s lenalidomidem jako indukční, konsolidační léčbou a následně lenalidomidem v udržovací léčbě. Konsolidační léčba lenalidomidem zlepšila podíl CR a VGPR z 58 % na 69 %. Udržovací léčba lenalidomidem prodloužila medián PFS o 18 měsíců (41 vs. 23 měsíců). I při započítání úmrtí na sekundární primární nádory, které jsou

rizikem při použití lenalidomidu jako udržovací léčby byly výsledky stále signifikantně lepší ve prospěch nemocných léčených lenalidomidem (medián EFS 40 vs. 23 měsíců). Ve 4 letech sledování v obou skupinách přežívá více jak 70 % pacientů. Doposud nebylo dosaženo mediánu celkového přežití (Attal, 2012).

Klinické studie u NDMM bez provedení autologní transplantace

U seniorů byla role udržovací léčby testovaná v klinické studii MM-015, která porovnávala udržovací terapii lenalidomidem (MPR-R) s režimem indukční terapie MPR a MP. Analýza s mediánem sledování 30 měsíců se zaměřovala na pacienty ve věku 65 až 75 let, u nichž byl pozorován největší přínos. Indukční terapie sestávala z devíti cyklů melphalanu, prednisonu a lenalidomidu (len) 10 mg/denně (MPR-R a MPR), nebo melphalanu a prednisonu s placebem (MP). Po indukční terapii byl pacientům s režimem MPR-R podáván jen 10 mg/denně jako udržovací terapie až do progresu onemocnění. MPR-R vs. MP vede rychle k vyšší míře ORR (77 % vs. 50 %). Jen u 6 % pacientů v s MPR-R byl zjištěn relaps MM ve srovnání s 19 % v MPR a 31 % MP. Režim MPR-R významně prodloužil medián PFS ve srovnání s MPR a MP (31 vs. 14 vs. 13 měsíců). Udržovací terapie lenalidomidem snížila riziko progresu onemocnění o 68 %. Celkové přežití (ve 3 letech) bylo podobné 70 % (MPR-R), 62 % (MPR) a 29 % (MP). Režim MPR-R poskytl jeden z dosud nejdelších mediánů PFS (31 měsíců) v porovnání s jinými dostupnými režimy. Udržovací terapie lenalidomidem byla obecně dobře snášena, bez známek kumulativních toxicit na rozdíl od thalidomidu. Výskyt sekundárních malignit je při použití lenalidomidu o něco vyšší, avšak riziko progresu onemocnění nebo úmrtí na MM nad tímto rizikem jasně převládalo (Palumbo, 2012). Přesto je třeba v případech použití lenalidomidu o takovém riziku nemocného informovat a je na nemocném, zda takové riziko podstoupí.

Udržovací léčba lenalidomidem je v guidelines doporučena s konstatováním, že nejprve musí být lenalidomid pro léčbu nemocných s NDMM zaregistrován v EU. Délka udržovací léčby je dnes nedořešenou otázkou, neboť ve všech studiích byla udržovací léčba doporučena až do relapsu či progresu onemocnění. Nicméně lze očekávat, že v registračním doporučení dojde z důvodu zvýšeného rizika sekundárních nádorů pravděpodobně k omezení délky podávání, což bude nezbytné respektovat.

11.6 Konsolidační léčba konvenční chemoterapií

Konsolidační léčba je součástí indukční fáze onemocnění a účinné možnosti a doporučení pro konsolidační léčbu jsou uvedeny vždy v kapitole věnované danému léku. Konsolidační léčba konvenční chemoterapií neprokázala účinnost (Hájek, 2007, Harrousseau, 2007).

11.7 Doporučení pro udržovací léčbu

- **Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Udržovací léčba lenalidomidem je doporučena v dávce 10mg denně [je vyžadovaná registrace léku v EU] (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Délka udržovací léčby je dnes nedořešenou otázkou, neboť ve všech studiích byla udržovací léčba doporučena až do relapsu či progresu onemocnění. Nicméně lze očekávat, že v registračním doporučení dojde z důvodu zvýšeného rizika sekundárních nádorů pravděpodobně k omezení délky podávání, což bude nezbytné respektovat (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- **Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100mg denně u nemocných bez delece nebo monosomie chromozomu 13, translokací t(4;14), t(14;16) a delece chromozomu 17 (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Podávání thalidomidu je doporučena po dobu jednoho roku, nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

- 1 Attal M, Harrousseau JL, Layvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3294.
- 2 Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillot L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harrousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91.
- 3 Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103, 42a.
- 4 Bjorkstrand BB, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511-515.
- 5 Boccadoro M, Argentino C, Avvisati L et al.: Melphalan plus prednisone followed by interferon alfa plus dexamethasone maintenance therapy improves remission duration of myeloma patients. *Blood* 90, 1997, 10, Suppl. 1, s. 355A, abstr.č. 1586.
- 6 Hájek R, Krejčí M, Študla V, Bačovský J et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie "4W" České myelomové skupiny. *Klinická onkologie* 2002 (Supplement), 21-28.
- 7 Hajek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patients after Autologous Transplantation. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
- 8 Harrousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hulin C, Facon T, Webb I, and Moreau P:

- VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
- 9 Ludwig H, Fritéz E: Interferon alfa in multiple myeloma. Summary of treatment results and clinical implications. *Acta Oncol.* 2000, 39, 815-821.
 - 10 Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsagel PL, Orlowski R, Hink A, Cavo M, Attal M; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2012 Mar 29;119(13):3003-15.
 - 11 Maisnar V, Radocha J, Büchler T, Bláha V, Malý J, Hájek R.: Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol.* 2007, 79(4):305-309.
 - 12 Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, García-Laraña J, Bengoechea E, Martín A, Mediavilla JD, Palomera L, de Arriba F, González Y, Hernández JM, Sureda A, Bello JL, Bargay J, Peñalver FJ, Ribera JM, Martín-Mateos ML, García-Sanz R, Cibeira MT, Ramos ML, Vidriales MB, Paiva B, Montalbán MA, Lahuerta JJ, Bladé J, Miguel JF. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):934-41. Epub 2010 Aug 23.
 - 13 McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1770-81.
 - 14 Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, et al.: The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012 Jan 5;119(1):7-15.
 - 15 Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, et al.: The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012 Jan 5;119(1):7-15.
 - 16 Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(4):1020-34.
 - 17 Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, RosiÉol L, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC, Bladé J. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(1):46-53. Epub 2008 Jul 31.
 - 18 Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, Offidani M, Patriarca F, Nozzoli C, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Baldini L, Morabito F, Grasso M, Leonardi G, Rizzo M, Falcone AP, Gottardi D, Montefusco V, Musto P, Petrucci MT, Ciccone G, Boccadoro M. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 1;28(34):5101-9. Epub 2010 Oct 12.
 - 19 Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1759-69.
 - 20 Salmon SE, Crowley JJ, Balzerzak P, et al.: Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma. A southwest Oncology Study Group. *J. Clin. Oncol.* 16, 1998, 3, s.890-896.
 - 21 Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM.: Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 16. [Epub ahead of print]
 - 22 van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, Petty N, Shaughnessy JD Jr, Hoering A, Crowley J, Barlogie B. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood.* 2010 Aug 26;116(8):1220-7.

12. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin

12.1 Zásadní taktické informace pro léčbu nemocných se selháním funkce ledvin

Již mírný vzestup kreatininu v séru znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat okamžitá intenzivní léčba mající za cíl zabránit vzniku trvalého poškození funkce ledvin. **První snahou lékaře je tedy zachránit ledviny nemocného, což je zásadní a urgentní krok** (Ludwig, 2007, Winearls, 1995). Optimální je podat nejrychleji působící účinný režim bez nutnosti redukce dávek. Za takový režim lze dnes v této situaci považovat režim s borteomibem, například trojkombinací s dexametazonem a adriamycinem (Ludwig, 2007). Všechny tři léky se mohou podat samostatně v plné či maximální dávce i při selhání ledvin (viz níže). Méně často používanou variantou je režim s thalidomidem a vstupní vyšší dávkou (nejméně 200 mg), neboť se rovněž nemusí redukovat (viz níže). Je vhodnější vyčkat s podáním alkylační látky, u které jsou nezbytné redukce dávek (viz níže). Závažné poškození ledviny vyžaduje dialýzu.

Následující doporučení vyplývají ze zkušenosti hematologů a nefrologů. Publikovaných údajů je v této oblasti relativně málo, takže většina doporučení je na úrovni stupně doporučení C, úroveň důkazu IV.

Péče o pacienty se závažným poškozením ledvin musí být vedena společně hematologem a nefrologem.

12.2 Základní epidemiologické a patofyziologické informace

Poškození ledvin s laboratorními známkami renální insuficience vzniká v průběhu nemoci až u 50 % všech pacientů (Alexanian, 1990). Přibližně u 20 % nemocných jsou kritéria renální insuficience splněna již při stanovení diagnózy anebo dokonce klinické příznaky renální insuficience jsou dominantním projevem této nemoci. Pokročilé selhání ledvin vyžadující dialýzu provází 3–12 % pacientů (Clark, 1999).

Patogeneze myelomové nefropatie je vícefaktoriální. Immunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují proximální tubulus a vytvářejí odlitkové válce ve sběrných kanálcích (*cast nephropathy*). V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, například amyloidóza ledvin, poškození ledvin deponí lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě, izolované poškození tubulů nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami (Clark, 1999).

Dalšími faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyperurikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika a také bisfosfonáty. Patofyziologii nefropatie je věnováno samostatné review (Adam, 2008).

12.3 Iničiální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l / 24 hodin (MRC, 1984, MacLennan, 1989, Ganeval, 1992). Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu jsou kontrolovány měřením centrálního žilního tlaku. Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například větších dávek nesteroid-

ních antiflogistik. Podobně je nezbytná opatrnost při podávání analgetik na bázi morfinu, neboť renální exkrece je důležitou částí jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu a fentanylu není zásadně závislá na funkci ledvin.

Případné infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik. Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji bezprostředně korigovat komplexní léčbou včetně nitrožilně podaných bisfosfonátů v redukováných dávkách (viz kapitola 14).

Přínos plazmaferézy byl hodnocen v několika studiích bez jednoznačně pozitivního výsledku (Clar, 2005, Leung, 2008, Pilon, 2008). V doposud největší randomizované klinické studii nebyl ve skupině s plazmaferézou oproti skupině kontrolní zjištěn rozdíl v počtu úmrtí, nutnosti chronické dialýzy a v počtu případů s přetrvávajícím těžkým renálním selháním (Clark, 2005). Podobně nejnovější metaanalýza nepotvrdila žádný zásadní přínos plazmaferézy pro nemocné s mnohočetným myelomem a renálním selháním (Gupta, 2010).

Nová technologie dialýz (dialyzační kolona Gambro HCO 1100) umožňuje odstraňovat z plazmy volné lehké řetězce. Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70 % v průběhu prvních dvou hodin dialýzy. Dialýzy trvající deset hodin lépe napomáhají ustálení rovnováhy mezi koncentrací volných lehkých řetězců v intravaskulárním a extravaskulárním-extracelulárním prostoru (Hutchinson, 2012). Klinické studie prokázaly signifikantně rychlejší pokles volných lehkých řetězců než při použití klasické dialýzy anebo při podání pouhé chemoterapie. Není však jednoznačně zhodnoceno, zda rychlejší pokles u volných lehkých řetězců pomocí této speciální dialýzy povede k lepším dlouhodobým výsledkům. Stále platí, že nejdůležitějším prognostickým faktorem pro úpravu funkce ledvin, je délka trvání renální insuficience. Čím delší je trvání závažné renální insuficience před zahájením léčby, tím menší je naděje na zlepšení funkce ledvin, protože původně reverzibilní změny přecházejí ve změny ireverzibilní (Hutchinson 2007, 2011 a 2012, Heyne, 2011, Peters, 2011, Sowole, 2011 Gondouin, 2011 Gakhar 2011).

12.4 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců). Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby, ani kontraindikací pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin.

12.4.1 Borteomib při renálním selhání

Borteomib je pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) (Curran, 2009, Jagannath, 2006) ideálním lékem volby při časné zachycení renálního selhání z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Borteomib je v or-

ganismu zcela metabolizován, AUC (Area Under Curve) se nemění při selhání ledvin. Farmakologická klinická studie, organizovaná National Cancer Institute prokázala, že clearance bortezomibu nezávisí na funkci ledvin a standardní dávka 1,3 mg/m² byla dobře tolerována u pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. Přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny nebyl popsán (Mulkerin, 2006).

Léčba standardní dávkou (1,3 mg/m²) byla vyhodnocena na souboru 24 nemocných, vyžadujících dialyzační léčbu pro závažné selhání funkce ledvin. Účinnost a nežádoucí účinky této léčby byly srovnatelné se skupinou pacientů s normální funkcí ledvin. Autoři této studie uzavírají, že bortezomib v monoterapii či ve vhodné kombinaci je použitelný i u pacientů se závažným poškozením ledvin, vyžadujícím dialýzu (Chanan-Khan, 2007). Za velmi účinné a vhodné schéma je popisována kombinace BDD (bortezomid, dexametazon, doxorubicin) (Ludwig, 2007, Jagannath, 2005, Chanan-Khan, 2007). Podrobná analýza klinických studií léčby pacientů s mnohočetným myelomem a renální insuficiencí byla publikována v časopise Vnitřní lékařství v roce 2009 (Adam, 2009) a International Myeloma Working Group (Dimopoulos, 2010, Ludwig, 2010).

12.4.2 Thalidomid při renálním selhání

Existující data o thalidomidu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin jsou omezená. Z dostupných farmakologických údajů však vyplývá, že poškození funkce ledvin není důvodem ke změně dávkování (Chen, 1989, Erikson, 2003). Není známo, zda je thalidomid dialyzovatelný. Plánované použití dávky thalidomidu bez redukce podporují farmakokinetická data. Thalidomid dosahuje maximální koncentrace asi 4-6 hodin po podání 100-200 mg (Günzler, 1992). Thalidomid je neenzymaticky intenzivně hydrolyzován v plazmě a zřejmě nepodléhá metabolismem přeměně ani v játrech, ani v jiném orgánu. Eliminační poločas z plazmy je u opic 2,7 hodiny. Jen méně než 1 % se vyloučí ledvinami v nezměněné formě (Schumacher, 1970, Fakhouri, 2004). Nebyly zaznamenány závažnější či četnější nežádoucí účinky u nemocných s renálním poškozením nevyžadujícím dialýzu, kromě snad častější kožní hypersenzitivní reakce (Bielsa, 1994, Tossi, 2004, Cany, 2002, Fuente, 2004). Na základě těchto informací lze doporučit použití thalidomidu bez redukce dle plánovaného protokolu i u nemocných s poškozením ledvin, včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. Interval 12 hodin mezi dialýzou a podáním thalidomidu by měl být dostatečný. Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je nezbytné.

12.4.3 Lenalidomid při renálním selhání

Účinnost lenalidomidu byla testována i u pacientů s renálním selháním. V rámci randomizovaných klinických studií MM 009 a 010 s využitím kombinace lenalidomidu a dexametazonu bylo prokázáno zlepšení u 78 % (42/54) nemocných se středně těžkou až těžkou vstupní renální insuficiencí (Weber, 2008). Lék je vysoce účinný, ale na rozdíl od thalidomidu vyžaduje jeho použití u renálního selhání redukcí dávky.

Důvodem jsou jeho farmakokinetické vlastnosti. Po perorální aplikaci je maximální plazmatické koncentrace dosaženo v průběhu 0,4 až 4 hodin. Asi 2/3 lenalidomidu jsou vyloučeny nezměněné močí. Exkrece močí je vyšší než glomerulární filtrace, což signalizuje, že vylučování lenalidomidu do moče je částečně nebo plně prováděno aktivním transportem (Chen, 2007). Tato fakta je nutno zohlednit při případném podávání lenalidomidu nemocným s renálním selháním.

V SPC lenalidomidu jsou doporučeny následující redukční kroky (počítáno z plánované dávky 25 mg denně) ve vztahu ke clearance kreatininu:

- při clearance kreatininu 50 ml/min redukce vstupní dávky na 10 mg denně
 - při clearance kreatininu < 30 ml/min (dialýza ne) redukce vstupní dávky na 15 mg á 48 hod.
 - při clearance kreatininu < 30 ml/min (dialýza nezbytná) redukce vstupní dávky na 15 mg 3x týdně vždy po dialýze.
- Dávku je možné dále upravit dle vedlejších účinků a léčebné odpovědi po 2 cyklech léčby.

Nicméně lenalidomid má u renálního selhání ještě jednu vlastnost, na kterou je nutno myslet. U pacientů bez depozit lehkých řetězců ve formě amyloidu v ledvině nezpůsobuje lenalidomid poškození ledvin. Ledviny s depozity amyloidu jsou však výjimkou. Na tuto možnost je nutno myslet u pacientů s mnohočetným myelom, kteří mají v séru patologickou zvýšenou koncentraci monoklonálních volných lehkých řetězců, a kteří mají zároveň klinicky signifikantní proteinurii, což znamená, že u nich nelze vyloučit depozita amyloidu v ledvině. Tato depozita obvykle poškozuji glomerulární membránu a způsobují proteinurii.

Autoři z myelomového centra v Bostonu popsali kolektiv 41 pacientů léčených lenalidomidem, z nichž u 27 (66 %) došlo v průběhu léčby lenalidomidem ke zhoršení funkce ledvin, které bylo definováno jako vzestup kreatininu o 50 % a výše. Medián intervalu od zahájení léčby do klinicky signifikantního zhoršení funkce ledvin byl 44 dnů (Specter R, 2011).

Tímto vysvětlujeme popisy zhoršení renálních funkcí v průběhu léčby mnohočetného myelomu lenalidomidem, které se v literatuře objevují (Batt, 2008).

A proto je nutné u všech pacientů, kteří mají renální insuficienci a jsou léčeni lenalidomidem pečlivě sledovat vývoj renálních funkcí, zvláště pokud lenalidomid podáváme pacientovi se signifikantní proteinurií a s přítomností volných lehkých řetězců v séru. Při zahájení léčby je vhodné sledovat vývoj kreatininu v 1-2týdenních intervalech a při vzestupu kreatininu změnit léčbu (Gaballa, 2012).

12.4.4 Melfalan při renálním selhání

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin (Osterborg, 1989). Doporučuje se snížení iniciační dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min, a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku (Kintzel, 1995) se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek.

12.4.5 Cyklofosfamid při renálním selhání

Metabolity cyklofosfamidů jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10 – 50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 25 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min je doporučováno 50% snížení dávky.

12.4.6 Vinkristin, adriamycin, dexametazon a bendamustin při renálním selhání

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky dle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin (Aitchison, 1990). Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby (Alexanian, 1992). Dle SPC není u bendamustinu nutná úprava dávky u nemocných, až po clearance kreatininu 10 ml/min.

12.5. Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních známých opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance a zvláště hyperkalcémie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Režimy s bortezomibem (nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Režim s thalidomidem lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Režimy s lenalidomidem (nejméně s dexametazonem) lze použít v případech kdy není vhodné podat režim s bortezomibem nebo thalidomidem. Nutno však myslet na možnost zhoršení funkce ledvin v průběhu podání lenalidomidu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Při renální insuficienci je nezbytné zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu dle jeho nefrotoxicity (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erytropoetinem stupeň doporučení A, úroveň důkazu I).
- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklý u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

- Adam Z, Pour L, Krejčí M, Štěpánková S, Svobodová I, Veselý K, Hájek R: Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní Lék.* 54; 2008; 54 (9): 847-861.
- Adam, Z., Krejčí M, Tichý, Štěpánková S, Pour L, Hájek R. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.* 2009; 55 (6) 570-582.
- Aitchison RG, Reilly, LAG, Morgan AG, et al.: Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit. J. Cancer*, 61, 1990, 765-766.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. *Archives Int Med* 1990; 150: 1693-1695.
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80, 1992, 887-890.
- Batts ED, Sanchowala V, Hegerfeldt Y, Lazarus HM. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk. Lymphoma* 49(6), 1108-1115 (2008).
- Bielsa I, Teixido J, Ribera M, Ferrandiz C: Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994, 89, 179-181.
- Cany L, Fitoussi O, Boiron JM et al. Tumor lysis syndrome and the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma *J Clin Oncol* 2002; 20: 2112-2013.
- Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 13, 1999, 79-90.
- Clark WF, Steward AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
- Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs*. 2009;69(7): 859-88.
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (33): 4976-84.
- Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 431-436.
- Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (6): 1129-1136.
- Ericsson T, Högglund P, Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J. Pharmacy Pharmacology* 2003; 55: 1701-1706.
- Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Brit J Haematol* 2004; 125: 96-97.
- Fuente N, Mane JM, Barcelo R. et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. *Annals Oncol* 2004; 15: 537-538.
- Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5(1): 51-66;
- Gakhar B, Kobrin S, Berns JS. Extracorporeal treatment of cast nephropathy. *Semin Dial*. 2011; 24 (1): 9-11.
- Ganeval D, Rabian C, Guerin V et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital* 21, 1992, 347-370.
- Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18 (3): 180-187. 7.
- Gunzler V: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf.*, 1992, 7, 116-134.

- 23 Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, et al. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int.* 2010; 14 (4): 355-363.
- 24 Hartus E, Behrens J, Samson D et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Brit J Haematol* 2003; 122: 160-161.
- 25 Heyne N, Denecke B, Guthoff M, Oehrlein M. et al. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol.* 2011.
- 26 Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
- 27 Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18: 886-895.
- 28 Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan 23. [Epub ahead of print].
- 29 Chanan-Khan AC, Kaufmann JL, Netyta J et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2606.
- 30 Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007 Dec;47(12): 1466-75.
- 31 Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG et al.: Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.*, 1989, 1402-405.
- 32 Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, Orlowski RZ, Richardson PG, Anderson J, Nix D, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1195-200.
- 33 Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica.* 2006; 91 (7): 929-934.
- 34 Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, s. 33 – 64.
- 35 Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.* 2008; 73 (11): 1282-8.
- 36 Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist.* 2010; 15(1): 6-25
- 37 Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2007; 92: 1411-1414.
- 38 MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
- 39 Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit. Med. J.*, 288, 1984, 1411-1416.
- 40 Mulkerin D, Remick A Ramanathan R, et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s. Abstr. 2032.
- 41 Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S et al.: Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur. J. Clin. Oncol.*, 25, 1989, 899-903.
- 42 Peters NO, Laurain E, Cridlig J, Hulin C. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: a case-control study. *Hemodial Int.* 2011; 15 (4): 538-545.
- 43 Pillon L, Sweeting RS, Arora A, et al. Approach to acute renal failure in biopsy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis? *Kidney Int.* 2008;74(7):956-61.
- 44 Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF et al.:Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species.*J Pharmacol Exp Ther.*, 1970, 2, 265-269."
- 45 Sowole L, Burns A, Kaur B, et al. Reversible acute kidney injury (AKI) by active removal of serum light chains in an HIV positive patient with myeloma kidney. *Clin Nephrol.* 2011; 76 (5): 417-420.
- 46 Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (3): 881-886.
- 47 Tosi P, Zamávní E, Cellini C et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced refractory myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.
- 48 Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.
- 49 Weber DM, Spenser A, Wang M, Chen C, Attal M, Niesvizky R, Prince M, Yu Z, Knight R, Dimopoulos MA: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstr. 8542.
- 50 Winearls CG.: Acute myeloma kidney. *Kidney International.* 48, 1995, 1347-1361.

13. Vybrané oblasti z podpůrné léčby mnohočetného myelomu

13.1 Ortopedická léčba velkých osteolytických ložisek dlouhých kostí a patologických fraktur osového skeletu a dlouhých kostí

Ošetřování patologických fraktur dlouhých kostí se zásadním způsobem liší od ošetřování zlomenin u zdravých osob. Zásadním principem ortopedického ošetření je vhodná vnitřní fixace při patologické zlomenině. Vnitřní fixace není však indikována pouze u patologické fraktury, má svoje indikace také u velkého osteolytického ložiska, které významně omezuje pevnost kosti a ohrožuje patologickou frakturou v budoucnu. Ortopedové v rámci sjednocení pohledů, kdy indikovat preventivní vnitřní fixaci, se orientují dle Mirelsova skóre a proto považujeme za vhodné je zde uvést.

Hrozící patologická fraktura – Mirelsův skórovací systém

Za stav hrozící patologické fraktury považujeme přítomnost velkého osteolytického ložiska v nosných kostech i jinde, které oslabuje nejen trabekulární, ale i kortikální strukturu, takže se významně zvyšuje pravděpodobnost vzniku fraktury. Mechanická pevnost kosti se snižuje a vznikají mikrofraktury. Výrazně se stupňuje bolest. Riziko vzniku patologické zlomeniny u metastáz karcinomů do kostí určuje Mirelsovo skóre uvedené v tabulce 13.1. Pravděpodobnost vzniku patologické zlomeniny se zvyšuje při skóre nad 7 bodů.

V případě nově zjištěné patologické fraktury jednoho či více obratlů páteře je vždy nutná konzultace ortopeda nebo neurochirurga, který rozhodne o dalším postupu. Těmto lékařům přísluší rozhodnutí, zda je nutný operační zákrok, anebo zda stačí zevní fixace ortézou. Ortoped či neurochirurg musí také určit, jak dlouhou dobu bude muset pacient nosit ortézu.

V případě, že u pacienta vznikne náhle neurologická porucha, kterou velmi pravděpodobně zapříčinila komprese nervové tkáně, musí být do 24 hodin od vzniku komplikace provedeno MR, případně CT vyšetření a rozhodnuto o vhodnosti operačního řešení. Při oddálení řešení komprese nervové tkáně vznikají nevratné neurologické změny.

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT. Novými směry vývoje je vertebroplastika a kyfoplastika, které jsou velkým přínosem pro vhodné nemocné.

Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme a pouze odkazujeme zájemce na Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci knihy Obecná onkologie, Galén 2011. Kontaktní adresy na centra zabývající se ortopedickou léčbou těchto pacientů lze nalézt na adrese

13.2 Radioterapie

13.2.1 Radioterapie u mnohočetného myelomu

Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu. Radioterapie je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však radioterapie také na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.

Celková dávka a frakcionace se upravuje dle cíle – kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (nekurativní, paliativní léčba) či pouze dávka analgetická.

U nemocných v dobrém celkovém stavu, s delší předpokládanou dobou přežití se aplikuje záření ve standardní frakcionaci 5x týdně 2 Gy, celkově 36–40 Gy. Naopak u pacientů v horším celkovém stavu a nepříznivou prognózou se volí akcelerované frakcionování, například 12x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5x 4 Gy či pouze jednorázové 1x 8 Gy).

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů (Southa, 2004, Suh, 2012) srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

Tab. 13.1 Mirelsovo skóre (Mirels, 2003)

Body	1	2	3
Místo	horní končetina	dolní končetina	peritrochanter
Bolest	lehká	Střední	těžká
Typ metastázy	plastická	Smiššená	lytická
Velikost (je udána poměrem průměru ložiska ku šířce kosti)	< 1/3	1/3–1/2	> 2/3

Podle Mirelse je pravděpodobnost vzniku patologické zlomeniny

- 4% při skóre do 7, nevyžaduje profylaktickou osteosyntézu,
- 15% při skóre 8 bodů, hraniční pro indikaci preventivní osteosyntézy,
- 33% při skóre 9 bodů a více, stav vyžaduje vždy preventivní osteosyntézu.

Důležitým prediktivním faktorem je velikost ložiska, charakter ložiska a bolest. Jen 5 % ložisek ve velikosti 1/3 až 2/3 šíře kosti vedly k patologické zlomenině. Naopak 81 % ložisek ve velikosti nad 2/3 šíře kosti vedly k patologické zlomenině. Lytické ložisko představuje pokročilou fázi procesu lokální kostní resorpce a riziko zlomeniny je vyšší než u ložisek plastických nebo smíšených. Podle Mirelse vede osteolytické ložisko k patologické zlomenině ve 48 %, smíšená metastáza v 32 % a osteoplastická metastáza jen výjimečně. Bolest je dána expanzí nádoru, otokem kolem ložiska a zvýšeným intraoseálním tlakem. Bolest zhoršovaná zátěží ukazuje na mechanické zeslabení kosti a může předcházet patologické zlomenině. Podle Mirelse měly tyto stavy v 90 % velikost ložiska nad 2/3 šíře kosti. Ložiska s mírnou nebo střední bolestí vedly ke zlomenině jen v 10 %.

13.2.2 Radioterapie u solitárního kostního plazmocyтому Radioterapie, případně chemoterapie + radioterapie

V případě solitárního kostního plazmocyтому je doporučována minimální dávka 40 Gy. Při použití nižších dávek byl vyšší počet lokálních relapsů (Soutar, 2004).

Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy. V případě že solitární plazmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u ložisek menších. Proto je doporučována pro ložiska do průměru 5 cm standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy v 25 frakcích.

Alternativní strategií pro primární kostní plazmocyatomy, přesahující svojí velikostí 5 cm, je podání chemoterapie jako u mnohočetného myelomu a po jejím ukončení následná radioterapie (Soutar, 2004).

Stanovení rozsahu ozařovaného pole

V literatuře lze nalézt také divergentní doporučení pro rozsah radioterapie na solitární ložisko. Standardním doporučením je ozařit ložisko tak jak je viditelné na MR zobrazení s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem (Soutar, 2004).

Hodnocení účinnosti léčby solitárního plazmocyтому

Účinnost léčby velkého solitárního plazmocyтому je meto-

dou MR špatně hodnotitelná, protože vždy zůstane měkkotkáňové reziduum a metodou MR nelze vyhodnotit, zda jde o reziduum proliferující nádorové tkáně anebo již neaktivní vazivová tkáň. Proto se doporučuje hodnotit účinnost léčby velkého solitárního plazmocyтому metodou PET-CT, obvykle v tříměsíčním intervalu od ukončení radioterapie (Ščudla, 2011, Vytřasová, 2001, Mysliveček, 2010). Podrobnosti o léčbě ložiskových plazmocytomů lze najít v guidelines Britské hematologické společnosti (Soutar, 2004, Dimopoulos, 2009).

Doporučení

- Solitární kostní plazmocyтому s průměrem menším než 5 cm lze léčit pouze radioterapií v dávce 40 Gy. U větších ložisek se doporučuje zvýšit celkovou dávku záření na 50 Gy. U velkých ložisek solitárního plazmocyтому kdy dochází již k extremedulárnímu šíření, je vhodné použít kombinovanou léčbu, chemoterapii jako u mnohočetného myelomu a radioterapii (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu III**).

Pro diagnostiku solitárního plazmocyтому jsou optimální dvě zobrazovací metody: MR a PET-CT. Pro vyhodnocování léčebné odpovědi se doporučuje použít PET-CT (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu III**).

14. Komplexní podpůrná léčba

14.1 Vývoj poznání a názorů na používání bisfosfonátů

Více než 80% nemocných s MM má typická osteolytická ložiska a tak bisfosfonáty jsou standardní a nedílnou součástí komplexní léčby mnohočetného myelomu. Tento fakt se více než po dvě desetiletí nemění. Kontinuálně však vyžívají odpovědi na otázku „jak dlouho podávat bisfosfonáty“. Vývoj názorů byl podrobně rozebrán v předchozím vydání léčebných doporučení a v četných dalších publikacích (Lacy, 2006, Giemsing, 2010).

Bisfosfonáty mají několik vedlejších účinků, které jsou zpravidla mírného či středního stupně. Tento fakt je akceptovaný jak lékaři, tak především nemocnými. Vysazení léků či jejich přechodné přerušení a redukce dávky jsou běžné metody, které téměř ve 100 % vedou v rutinní praxi k plné úpravě vedlejších účinků jako je dyspepsie, zhoršení funkce ledvin apod. Ne tak však v případě osteonekrózy! Osteonekróza představuje zcela zásadní, závažný a dlouhodobý problém pro nemocného, neboť se velmi obtížně léčí. Riziko osteonekrózy je u mnohočetného myelomu několikrát vyšší než u solidních nádorů a závisí rovněž na výběru bisfosfonátu. Výběr typu bisfosfonátu je pravděpodobně zásadním nástrojem k prevenci osteonekrózy. Řádně prováděna preventivní opatření riziko vzniku osteonekrózy minimalizují, i když neostraňují (Pour a spol. 2008).

S prodlužujícím životem nemocných se mnohem častěji než dříve setkáváme s otázkou, zda se má provést implantát dentální endoprotézy. A pro tento zákrok také bisfosfonáty představují výrazné zvýšení rizika uvolnění či vzniku osteonekrózy v místě implantátu. (Ferlito, 2011, Montoya, 2010, Favia, 2011).

Bylo také prokázáno, že podávání bisfosfonátů zvyšuje kostní hustotu (denzitu), ale se zvyšováním hustoty se však nezvyšuje lineárně pevnost kosti. Ta odvisí od optimální architektury kostních trámčů a mimo jiné bisfosfonáty remodelaci brzdí. (Grasko, 2009, Waterman, 2011, Napoli, 2010). Tyto poznaky uvádíme proto, aby bylo jasné, že tyto i léky mají pozdně se projevující nežádoucí účinky.

14.2 Informace o bisfosfonátech u mnohočetného myelomu

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu (Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, McCloskey, 1998), pamidronatu (Berenson, 1996, 1998, Purohid, 1995) zoledronatu (Rosen 2001, 2003 a 2004). U Ibandronatu není k dispozici randomizovaná klinická studie u mnohočetného myelomu, který by vyšla in extenso. Ibandronat má prokázanou klinickou účinnost u solidních tumorů srovnatelnou se zoledronatem v randomizované studii (Body, 2003, 2004). Vzhledem k prokázané účinnosti u solidních tumorů se předpokládá analogický účinek u mnohočetného myelomu (názor expertů). Formou abstraktu byly publikované závěry Německé studie, v rámci níž byl srovnáván ibandronat se zoledronatem. Léčebný efekt byl po všech stránkách lepší u ibandronatu než u zoledronatu (Knauf, 2010).

Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat (Fosamax) a risedronat, jsou registrované a tedy i indikované pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, stejně tak jako preparát Bonviva. Ve fázi klinického zkoušení jsou blokátory ligandu RANKL, denosumab. Zatím je k dispozici pouze jedna klinická studie fáze III, která srovnávala u pacientek s karcinomem prsu a pacientů s mnohočetným myelomem zoledronat a denosumab. Autoři uvádějí, že v účinnosti obou preparátů nenalezli signifikantní rozdíly. Zda se denosumab dostane do standardní léčby mnohočetného myelomu zatím není jasné (Schwarz, 2007; Henry, 2011).

Volba preparátu

Do roku 2005 byla zveřejněna pouze 1 studie in extenso srovnávající dva preparáty bisfosfonátů, zoledronat versus pamidronat (Rosen, 2003). V případě podskupiny pacientek s agresivním karcinomem prsu byl dokumentován vyšší účinek zoled-

ronatu, při globálním hodnocení všech pacientek s karcinomem prsu a s mnohočetným myelomem však mezi pamidronatem a zoledronatem nebylo signifikantního rozdílu.

V posledních letech se objevily dvě randomizované studie, srovnávající bisfosfonáty. Velká klinická studie MRC Myeloma IX (MRC-Medical Research Council) prokázala poprvé jednoznačný přínos zoledaronatu na přežití. Ve studii bylo randomizováno celkem 1970 pacientů do dvou odlišně intenzivních chemoterapeutických režimů. Další randomizace byla mezi dva bisfosfonáty, klodronát a zoledronát. Při závěrečném hodnocení byly prokázány lepší výsledky u těch pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny se zoledronatem. Tito pacienti měli méně nových osteolytických ložisek i méně nových patologických fraktur obratlů. V první analýze publikované v roce 2010 byl zjištěn vliv na přežití. Zoledronát ve srovnání s klodronátem signifikantně snížil mortalitu o 16 %, prodloužil interval PFS o 2 měsíce (19,5 vs. 17,5 měsíce; $p=0,07$) a především prodloužil celkové přežití o 5,5 měsíce (50,0 vs. 44,5 měsíce; $p=0,0179$) (Morgan, 2010). Pozdější analýzy této studie z roku 2011 a 2012 tyto výsledky potvrdily. Zoledronát zlepšil celkové přežití nezávisle na věku, pohlaví a typu MM, a to nejvíce u nemocných se vstupních poškozením skeletu. U nemocných léčených déle než dva roky, prodloužil zoledronát celkové přežití (mediány přežití nedosaženy; $p=0,02$) (Morgan, 2011, Morgan, 2012).

Druhá srovnávací studie z Německa s podstatně menším počtem pacientů randomizovala nemocné do skupiny léčebné ibandronatem a do skupiny léčené zoledronatem. Němečtí autoři prokázali signifikantně méně nových osteolytických ložisek a méně nových patologických fraktur ve skupině dostávající ibandronat, než ve skupině léčené zoledronatem (Knauf, 2010). Česká myelomová skupina se domnívá, že výsledky těchto dvou srovnávacích studií zatím neopravňují k upřednostnění některého z dostupných bisfosfonátů. U pacientů s mnohočetným myelomem považujeme za indikované a vhodné pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem tedy všechny preparáty bisfosfonátů (klodronat, pamidronat, zoledronat, ibandronat) při odpovídajícím dávkování. Každý u uvedených preparátů se mírně liší spektrem nežádoucích účinků. Proto se domníváme, že optimální je individuální volba bisfosfonátů pro konkrétního pacienta.

Při pohledu do předchozích let vidíme že i jiné zahraniční myelomové skupiny přihlížely k míře nežádoucích účinků. International Myeloma Working Group ve svém doporučení upřednostňuje klodronat a pamidronat (Durie, 2007), zatímco doporučení Mayo clinic, které vycházelo z poměrů v USA, kde není dostupný klodronat, upřednostňovalo pamidronat (Lacy, 2006) tedy v době kdy byl běžně dostupný zoledronat. Důvodem proč tato starší doporučení upřednostnila pamidronat před zoledronatem byly nežádoucí účinky.

Upřednostněním dvou starších preparátů (klodronatu a pamidronatu) pro pacienty s mnohočetným myelomem je tak v protikladu s doporučením bisfosfonátů pro solidní tumory (Aapro, 2008). Jedním z důvodů této rozdílnosti je dlouhodobé přežití pacientů s mnohočetným myelomem, a tedy důraz na bezpečnost léčby a také vyšší frekvence osteonekróz u pacientů s mnohočetným myelomem ve srovnání s nemocnými s metastázami karcinomů (Dunstan, 2007).

Nejnovější doporučení evropské skupiny expertů na mnohočetný myelom neuvádí preferenci jednoho ze 4 dostupných bisfosfonátů, ale také připouští individuální volbu jednoho z uvedených preparátů (Terpos, 2009).

Délka podávání

Délka podávání nebyla zkoumána žádnou randomizovanou

studií, takže nejsou dostupná data, od nichž by bylo možné odvodit jednoznačné doporučení. Informace o míře přínosu bisfosfonátů v závislosti na délce podávání a diagnóze přináší jen metaanalýza (Rosse, 2004, Attal, 2005). Z této situace vychází doporučení International Myeloma Working Group, které připouští ukončení podávání bisfosfonátů u nemocných v kompletní nebo velmi dobré kompletní remisi nemoci, kteří nemají žádná známky aktivní kostní nemoci. V případě, že trvá aktivita nemoci, anebo je aktivní kostní nemoc, nedoporučuje IMWG přerušit podávání bisfosfonátů, pokud bude dle ošetřujícího lékaře považováno za přínosné pro stav nemocného, v jakém se akutně nachází (Durie, 2007). Stejně tak volné je doporučení Americké onkologické společnosti a Evropské myelomové skupiny pro délku léčby bisfosfonáty. Doporučují, aby bisfosfonáty byly podávány po dobu dvou let a pak, aby ošetřující lékař zvážil ukončení jejich podávání u nemocných s dosaženou kompletní remisí, nicméně rozhodnutí o pokračování či nepokračování přechází ošetřujícího lékaře (Kyle, 2007, Terpos, 2009). U pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise nemoci se doporučuje zvážit ukončení aplikace bisfosfonátů.

Podání bisfosfonátů u pacientů s asymptomatickým myelomem či mnohočetným myelomem IA stadia

Otázku, zda podávat bisfosfonáty pacientů s mnohočetným myelomem, kteří ještě nevyžadují cytostatickou léčbu, řešilo mnoho studií. Závěr všech těchto studií byl podobný. Podávání bisfosfonátů pacientům se symptomatickým myelomem, tedy myelomem bez prokazatelných osteolytických ložisek, kteří ještě nevyžadují zahájení cytostatické léčby, vedlo k tomu, že v době přechodu do symptomatické formy mnohočetného myelomu měli tito nemocní skelet podstatně méně poškozený nemocí, než ti, kteří bisfosfonáty nedostávali. Vlivem podávání bisfosfonátů však nedošlo k prodloužení asymptomatické fáze myelomu (McCloskey, 1998, Musto, 2003, Martin 2002, Wu EQ, 2011; D'Arena, 2011, Ludwig, 2011). Od těchto studií se odvíjí doporučení podávat bisfosfonáty pacientům se symptomatickým mnohočetným myelomem.

14.2.2 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

Klodronat je k dispozici ve dvou preparátech (Bonefos a Lodronat). Pro Bonefos je v příbalovém letáku doporučení pro úpravu dávek při renální insuficienci, takže ani závažné renální selhání není kontraindikací jeho podání, pouze k úpravě dávky. Při závažném renálním selhání se snižuje nitrožilní dávka na 50 %, v případě perorální dávky je důraz na redukci méně striktní, je však nutno pečlivěji monitorovat případné nežádoucí účinky (sledování hladiny kalcia a další vývoj hodnot urey, kreatininu, případně clearance).

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním selhání a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hodinu. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci.

Zoledronat je omezen pouze pro nemocné s dobrou funkcí ledvin. Výrobce doporučuje nepodávat jej dlouhodobě u nemocných s hodnotnou kreatininu nad 265 $\mu\text{mol/l}$. Pro jednorázovou aplikaci v případě hyperkalcemie je povolena hladina vyšší, 400 $\mu\text{mol/l}$.

V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravy dávek zoledronatu dle clearance kreatininu, což platí pro nemocné s kreatininem v rozsahu od normálních hodnot až do 256 $\mu\text{mol/l}$. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hodnoty urey a kreatininu při každé aplikaci zoledronatu a při zjištěném vzestupu léčbu přerušit. Zhoršování renálních funkcí

se v klinických studiích objevilo po mediánu 4 měsíců a dále pokračovalo zhruba po další dva měsíce i po ukončení podávání zolodronatu.

Ibandronat má velmi příznivý bezpečnostní profil a ledvinné funkce nezhoršuje (Bergner, 2007, Henrich, 2009). Podává se v dávce 6 mg i.v. a při snížení clearance pod 0,5 ml/s je doporučena redukce nitrožilní dávky z 6 na 2 mg a prodloužení trvání infuze nejméně na 1 hodinu.

U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (CLcr <30 ml/min) se doporučuje snížení perorální dávky na jednu 50 mg tabletu jednou týdně.

14.2.3 Nežádoucí účinky léčby bisfosfonátů

Všechny preparáty mohou způsobovat symptomatickou nebo asymptomatickou hypokalcemii, a proto se doporučuje současná substituce kalcia a vitamínu D (Snowden, 2011).

14.2.3.1 Gastrointestinální nežádoucí účinky

Dráždění v oblasti horní části zažívacího traktu (jícnu, žaludku) je typické pro perorální preparáty dusík obsahujících bisfosfonátů. Z těch je v případě mnohočetného myelomu používán pouze pamidronat. Pamidronat se v perorální formě nepodává. Zbývající dusík obsahující bisfosfonáty, risedronat a alendronat se po léčbu maligní osteolýzy nepoužívají a v této indikaci nebyly testovány v žádné klinické studii. U těchto preparátů se doporučuje po polknutí tablety neuléhat do postele.

To však neplatí pro klodronat, u něhož nebyla toxicita v oblasti jícnu popsána. Klodronat může způsobit mírné dráždění v dolní části zažívacího traktu až řidší stolice. Pokud mají pacienti zácpu po jiných lécích (centrálně působících analgetických), je to spíše výhodou. Klodronatu se doporučení neuléhat po polknutí zpět do postele netýká, protože poškození jícnu nebylo nikdy po klodronatu popsáno (Atula, 2003).

14.2.3.2 Flu like syndrom

Horečka se vzestupem reaktantů akutní fáze provází aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů asi v 10 %. Je na to třeba pacienty upozornit, aby teplotu po této infuzi neinterpretovali jako infekci.

14.2.3.3 Poškození ledvin

První preparáty ze skupiny bezdusíkatých bisfosfonátů ohrožovaly ledviny při jejich příliš rychlém podání, kdy poškození souviselo s vychytáním jejich komplexů v ledvinách. Při dodržení doporučené délky i.v. aplikace či při p.o. podání klodronatu není nefrotoxicita uváděna.

V případě dusík obsahujících bisfosfonátů (pamidronat, zolodronat) se nepravidelně objevuje postupně narůstající nefrotoxicita. Incidence zhoršování funkce ledvin v průběhu léčby zolodronatem dosahovala až 10 %. Ve studii, srovnávající 4 mg zolodronatu s placebem činila nefrotoxicita zolodronatu 10,9 % a nefrotoxicita placeba 6,7 %, rozdíl nebyl signifikantní (Rosen, 2003). Nicméně nežádoucí působení zolodronatu na ledviny nelze ignorovat. Při každé aplikaci je nutné sledovat hodnotu urey i kreatininu a v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty (Weide R, 2010).

Podstatné je, že toto poškození nenastupuje skokem, ale postupně se vyvíjí v průběhu aplikací. Z toho plyne doporučení pečlivě sledovat hodnoty kreatininu u všech pacientů léčených bisfosfonáty a při jejich vzestupu analyzovat příčiny a případně přerušit podávání použitého preparátu bisfosfonátu. Medián intervalu mezi zahájením léčby a zřetelnou nefrotoxickou čini 4-5 měsíců (Markowitz, 2001, 2003, Kunin 2004, Smetana 2004, Tanvetaynon, 2006, Van Doorn, 2001). Zhoršování funkce ledvin obvykle pokračuje 1-2 měsíce po přerušení podávání bisfosfonátu.

U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty bylo popsáno jak glomerulární, tak i tubulární poškoze-

ní (Sauter, 2006). Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto léků, buňky ledvin se dostávají do kontaktu s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození.

14.2.4 Osteonekróza čelisti u nemocných s mnohočetným myelomem při současně léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty a její prevence

14.2.4.1 Základní informace o problému

Závažným problémem při použití dusík obsahujících bisfosfonátů u nemocných s MM je osteonekróza čelisti (ONČ). Osteonekróza vzniká nejčastěji u nemocných, kteří po dlouhodobé léčbě těmito léky museli podstoupit extrakci zubu. Lůžko po extrakci se obvykle nehojí, obnažuje se kost, vznikají sekvetry mrtvé tkáně, které se postupně uvolňují. Na vzniku ONČ se podílejí následující faktory: narušení imunitní odpovědi, narušení slizničních bariér, množství podaného bisfosfonátu, druh bisfosfonátu a délka podávání bisfosfonátů.

Osteonekróza čelisti je definována, jako dva měsíce nehojící se defekt v čelisti s obnaženou kostí, časový údaj se však podle jednotlivých autorů liší (Dimopoulos, 2006, Marx, 2003). Mechanismus vzniku při použití dusík obsahujících bisfosfonátů je zatím nejasný (Adam, 2005). Incidence ONČ je podle dostupných údajů u nemocných s MM nejvyšší ze všech nádorů. Durie a spol. uvádí v retrospektivním hodnocení provedeném na 1203 pacientech s MM a karcinomem prsu četnost ONČ u 6,8 % nemocných s MM, respektive u 4,4 % nemocných s karcinomem prsu (Durie, 2005).

Bamias a spol. uvádí v prospektivním hodnocení souboru 252 nemocných incidence ONČ u MM 9,9 % a u karcinomu prsu pouze 2,9 %. U obou hodnocení byly podávány bisfosfonáty pamidronat a zolendronat. Je prokázáno, že riziko vzniku ONČ stoupá s délkou podávání bisfosfonátů. Ve zmíněné prospektivní studii činil medián do vzniku ONČ 39,3 měsíců od začátku léčby. Kumulativní riziko vzniku této komplikace v prvním roce podávání zolendronatu bylo menší než 1 % a po čtyřech letech léčby se zvýšilo na 11 %. U pamidronatu bylo riziko nižší, trend však podobný (po 2 letech 0 % ONČ; po 4 letech 4 %) (Bamias, 2005). Velmi důležitým poznatkem je skutečnost, že vzniku předcházely ve velké většině případů (90 %) zákrok na čelisti nebo vytržení zubu v minulém roce před vznikem ONČ (Dimopoulos, 2006, Hoff, 2006).

Lze shrnout, že jednoznačnými rizikovými faktory pro vznik osteonekrózy se zdají být mnohočetný myelom, dlouhodobě podávaný dusík obsahující bisfosfonát a extrakce zubu. Velmi podobné jsou i naše zkušenosti u pacientů s myelomem léčených zolendronatem (Hájek, 2008).

14.2.4.2 Preventivní opatření

Níže doporučená preventivní opatření jsou vytvořena na základě analýzy literárních údajů (Marx, 2003, Dimopoulos, 2006, Kyle, 2007, Lacy, 2006, Rugeiro, 2004, Zervas, 2006) a především na základě vlastní zkušenosti České myelomové skupiny v modelovém projektu s hodnocením preventivních opatření. Tyto zkušenosti lze shrnout, že při použití preventivních opatření mohou nemocní bisfosfonáty obsahující dusík bezpečně používat. Důležitá je komunikace s nemocným a opakované ujištění, zda nebyl proveden stomatologický zákrok před každou aplikací bisfosfonátu (Hájek, 2008). S prodlužujícím životem nemocných se často setkáváme s otázkou, zda se může provést implantát dentální endoprotézy. Pro tento zákrok také bisfosfonáty představují výrazné zvýšení rizika a nejde jen o riziko osteonekrózy, ale i riziko uvolnění implantátu (Ferlito, 2011, Montoya, 2010, Favia 2011). Bylo také prokázáno, že podávání bisfosfonátů zvyšuje kostní hustotu (denzitu), ale se zvyšováním hustoty se nezvyšuje lineární pev-

nost kostí. Ta odvisí od optimální architektury kostních trámčů a mimo jiné bisfosfonáty remodelaci brzdí, (Grasko 2009, Waterman 2011, Napoli, 2010).

14.3 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou symptomatického mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Podávání bisfosfonátů je doporučeno i pro nemocné s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neoddálí přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou menší projevy kostního poškození (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu. Zoledronat má vliv na prodloužení celkového přežití oproti klodronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, bez randomizované studie u mnohočetného myelomu publikované in extenso (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3-4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- V případě kompletní remise, trvající déle než 2 roky, je u nemocného s normální hustotou kostí a bez závažného kostního poškození možné zvážit po dohodě s nemocným ukončení léčby bisfosfonáty (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Před podáním bisfosfonátů je nutné aktivovat program prevence osteonekróz a koordinovat tuto činnost se stomatologem a nemocným (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

14.4 Doporučení pro prevenci vzniku osteonekrózy u nemocných s mnohočetným myelomem při současné léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty

1) Doporučení pro pacienty

- Je nezbytné informovat nemocné o možnosti vzniku osteonekrózy čelisti (ONČ) při léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty.
- Před zahájením léčby je nezbytné provedení panoramatického snímku čelisti, stomatologické vyšetření s výhledem na 2-3 roky a případnou sanaci fokusů infekce, či problémových zubů.
- Vhodné je informovat nemocné o nutnosti zvýšené hygieny dutiny ústní.
- Nemocný musí být poučen, že má vždy neprodleně informovat lékaře o jakémkoliv zákroku zubaře v dutině ústní, zvláště pak stomatochirurgickém zákroku (nejčastěji vytržení zubu).

- Před každým podáním bisfosfonátu obsahující dusík se zdravotnický personál musí přesvědčit, že nemocný neměl proveden stomatologický zákrok, nebo zákrok není plánován. Lékař nebo zdravotní sestra by měli každému nemocnému před každou infuzí či předpisem bisfosfonátu obsahující dusík položit jednoduchou otázku: "Nebyl (-a) jste u zubaře, nebolí Vás některý zub?" (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).

2) Doporučení při stomatochirurgickém zákroku

Stomatochirurgický zákrok (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (například Augmentin či Amoksilav 1g - 2 tablety 2 hodiny před samotným zákrokem a poté 2x1g á 12 hod. po dobu 10-14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1 (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III).

Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III).

Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní (například 3-4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány) (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

Je doporučeno provedení plánovaného zákroku s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena. Ze zkušeností z našeho preventivního programu vyplývá, že dva měsíce byla doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III).

Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III).

Literatura

- 1 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendation of an international expert panel. Ann. Oncol. 2008; 19: 420-432.
- 2 Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Kostní nádorová choroba. Grada Publishing 2005, 296 s
- 3 Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání. Praha, Grada – Springer Verlag, 2004, 684 s.
- 4 Attal M, Harrousseau JL, Leyvraz S et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. Haematologica, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01
- 5 Atula S, Powles T, Paterson A, McCloskey E: Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. Drugs Safety, 26, 2003, 661 – 671.
- 6 Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005;23:8580-8587.
- 7 Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 334, 1996, 488-493.
- 8 Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol. 1998; 16 (2): 593-602.

- 9 Bergner R, Henrich MD, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J. Clin Pharm.* 2007; Doi:10.1177/0091270007301801.
- 10 Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann. Oncol.*, 14. 2003, 1399-1405.
- 11 Body JJ: Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur. J. Cancer.*, 2004 Suppl. 5-8.
- 12 D'Arena G, Gobbi PG, Broglio C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52 (5): 771-775.
- 13 D'Arena G, Gobbi PG, Broglio C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52 (5): 771-775.
- 14 Delmas PD, Charhon S, Chapuy E et al.: Long term effects of dichloromethylene diphosphate (C12MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolism Bone Disease Related Research*, 4, 1982, 163-168.
- 15 Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia.* 2009 Sep;23(9):1545-56. Epub 2009 May 7. Review.
- 16 Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*, 2006, 91: 968-971.
- 17 Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ: Therapy insight: the risk and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2007; 4: 42-54.
- 18 Durie B, Attal M: Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: IMWG Response to Mayo Clinic Consensus Statement, *Mayo clin proc.* 2007;82:516-522.
- 19 Durie BG, Katz, M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate. *N Engl J Med.* 2005; 353: 99-102.
- 20 Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 13 (1):58-63.
- 21 Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 13 (1):58-63.
- 22 Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol.* 2011; 60 (1-2): 75-81. Review.
- 23 Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol.* 2011; 60 (1-2): 75-81. Review.
- 24 Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (10): 973-982.
- 25 Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (10): 973-982.
- 26 Grasko JM, Herrmann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (3): 645-649.
- 27 Grasko JM, Herrmann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (3): 645-649.
- 28 Hájek R, Pour L, Adam Z et al.: Successful Prevention of Osteonecrosis of the Jaw During Zoledronate Use in The Patients with Multiple Myeloma. *Haematologica* 2008, 93 (Suppl.1). : P. 267 (Abstract 0666).
- 29 Henrich DM, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Tolerability of dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease: a case series. *Onkologie.* 2009 Sep;32(8-9):482-6.
- 30 Henrich DM, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Tolerability of dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease: a case series. *Onkologie.* 2009 Sep;32(8-9):482-6.
- 31 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (9): 1125-1132.
- 32 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (9): 1125-1132.
- 33 Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy *J. Clin Oncol* 2006 Ann. Meeting Proc 24:8528.
- 34 Knauf W, Berger R, Kropff M et al. Compare – result of a randomised study to assess the renal safety and efficacy of ibandronate and zoledronate in multiple myeloma patients. *Onkologie*, 2010, 33 (Suppl 6): s246 abstr. 824.
- 35 Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A et al.: Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard dose pamidronate in a myeloma patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19, 2004, 723 – 726.
- 36 Kyle RA, American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *JCO*, 25, 2007.
- 37 Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical Practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-2472.
- 38 Lacy MQ Dispenzieri A, Gerz MA et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 1047-1053.
- 39 Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al.: Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish leukemia Group. Lancet*, 1992, 340, s. 1049-1052.
- 40 Ludwig H, Zojaer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:307-33.
- 41 Ludwig H, Zojaer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:307-33.
- 42 Markowitz GS, Appel GB, Fine PL et al.: Collapsing focal

- segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12, 2001, 1164-1172
- 43 Markowitz GS, Fine, PL, Stack FJ et al.: Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney International*, 64, 2003, 281-289.
 - 44 Martín A, García-Sanz R, Hernández J et al.: Pamidronate induces bone formation in patient with smouldering and indolent myeloma with no significant anti-tumor effect. *Brit J Haematol.* 2002; 118: 239-242.
 - 45 Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
 - 46 Marx RE: Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J. Oral. Maxillar. Surg.*, 61, 2003, 1115-1118.
 - 47 McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Adults. *Brit J Haematol.* 1998; 100:317-325.
 - 48 Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (415 Suppl):S4-13.
 - 49 Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15 (1):e65-9.
 - 50 Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15 (1):e65-9.
 - 51 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood.* 2012 Jun 7;119(23):5374-5383.
 - 52 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9757): 1989-1999.
 - 53 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9757): 1989-1999.
 - 54 Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (8): 743-752.
 - 55 Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al.: Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression free survival in early stage untreated myeloma: results of a randomised trial. *Leukemia Lymphoma*, 2003; 44: 1545-1548.
 - 56 Musto P, Petrucci MT, Brinchen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccadoro M, Palumbo A; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network: A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1588-95.
 - 57 Mysliveček M, Bacovský J, Ščudla V, a kol. 18F-FDG PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie při hodnocení pacientů s mnohočetným myelomem a s monoklonální gamapatií nejistého významu. *Klin Onkol.* 2010; 23 (5): 325-331.
 - 58 Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (4): 705-708.
 - 59 Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (4): 705-708..
 - 60 Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090-1096.
 - 61 Purohit OP, Randstone CR, Anthony C et al.: A randomised double blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Brit. J. Cancer.*, 72, 1995, 1289-1293.
 - 62 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III double blind comparative trial. *Cancer J.*, 7, 2001, 377-387.
 - 63 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 1998, 2003; 1735-44.
 - 64 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* 15, 2003; 31500-3157.
 - 65 Rosen LS, Gordon DH, Dugan W.Jr. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 100, 2004, 36-43.
 - 66 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al.: A systematic review of the role of bisphosphonate in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8, 2004, 4, 1-139.
 - 67 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral. Maxillofac Surg.*, 62, 2004 5, 527-534.
 - 68 Sauter M, Jülg B, Porubsky S et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: Mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Amer J Kidney Dis.* 2006; 47: 1075-1080
 - 69 Schwarz EM, Ritchlin ChT: Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Research Therapy* 2007 9 (suppl. 1)S7-S13)
 - 70 Smetana S, Michlin A, Rosenman E et al.: Pamidronate induced nephrotoxic tubular necrosis – a casereport. *Clinical Nephrology*, 61, 2004, 63-67.
 - 71 Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, Det al. Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum.

- Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154 (1): 76-103.
- 72 Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D et al. Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154 (1): 76-103.
 - 73 Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol. 2004; 124 (6): 717-726. Pub
 - 74 Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al., Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004; 16 (6): 405-413.
 - 75 Suh YG, Suh CO, Kim JS, Kim SJ, Pyun HO, Cho J. Radiotherapy for solitary plasmacytoma of bone and soft tissue: Outcomes and prognostic factors. Ann Hematol. 2012 Jun 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22752147.
 - 76 Ščudla V, Herman M, Minarik J, et al. Přínost celotělovém magnetické rezonance pro diagnózu monoclonální gamapatií nejistého významu, mnohočetného myelomu a vyšetření Durie-Salmon Plus staging systému. Vnitř Lék. 2011; 57 (1): 52-60.
 - 77 Tanvetyanon T, Stiff PJ: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann. Oncol. 2006; 17: 897-907.
 - 78 Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol. 2009; 20 (8): 1303-1317.
 - 79 Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol. 2009; 20 (8): 1303-1317.
 - 80 Van Doorn KJ, Neyns B, Van Der Niepen et al.: Pamidronate related nephrotoxicity in a patients with osteolytic bone metastases. Nephron, 89, 2001, 467-468.
 - 81 Vytrasová M, Ščudla V, Nekula J, et al. Magnetická rezonance při vyšetření páteře u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék. 2001; 47 (10): 694-698.
 - 82 Waterman GN, Yellin O, Jamshidinia K, et al. Metatarsal stress fractures in patients with multiple myeloma treated with long-term bisphosphonates: a report of six cases. J Bone Joint Surg Am. 2011; 93 (18): e106.
 - 83 Waterman GN, Yellin O, Jamshidinia K, et al. Metatarsal stress fractures in patients with multiple myeloma treated with long-term bisphosphonates: a report of six cases. J Bone Joint Surg Am. 2011; 93 (18): e106.
 - 84 Weide R, Koppler H, Antras L, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. J Cancer Res Ther. 2010; 6 (1): 31-35.
 - 85 Weide R, Koppler H, Antras L, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. J Cancer Res Ther. 2010; 6 (1): 31-35.
 - 86 Wu EQ, Bensimon AG, Marynchenko M, et al. Comparison of skeletal complications and treatment patterns associated with early vs. delayed zoledronic acid therapy in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11 (4): 326-335.
 - 87 Wu EQ, Bensimon AG, Marynchenko M, et al. Comparison of skeletal complications and treatment patterns associated with early vs. delayed zoledronic acid therapy in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11 (4): 326-335.
 - 88 Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of a jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. Brit J Haematol. 2006; 134: 620-623.
 - 89 Zometa® (zoledronic acid). US product information. Novartis Pharma, November 2004.

15. Podpůrná komplexní léčba – Anémie

15.1 Anémie

V době stanovení diagnózy mnohočetného myelomu mají dvě třetiny nemocných anémii. U pacientů s relabující nebo progresující chorobou je anémie ještě častější. Mírná až střední anémie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anémie způsobena jak samotnou chorobou, odpovídá tedy anémii chronických chorob (Ščudla, 1995, 2001). Negativní vliv na tvorbu červených krvinek má i samotná léčba (Ščudla, 2002). Pokud je anémie velmi výrazná, takže její závažnost neodpovídá pokročilosti choroby, nebo ke vzniku či k prohloubení anémie došlo neočekávaně a velmi rychle, je nutné pomýšlet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciálně diagnostická vyšetření (Ludwig, 2004). Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě (Ludwig, 2011).

15.2 Transfuze krve a riziko hyperviskozity u pacientů s vysokou

Anémie, která je takzvaně „symptomatická“, neboli která dělá svému nositeli potíže, se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu (celková bílkovina vyšší než 100 g/l) je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy mohou u nich dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může dále zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů.

15.3 Léčba anémie erythropoetinem a její rizika

Podávání erythropoetinu pacientům s poškozenými ledvinami (tedy s poškozenou tvorbou erythropoetinu) je již roky standardní praxí (Cameron, 1999).

Erythropoetin je však používán také pro léčbu anémie chronických chorob u pacientů s normální funkcí ledvin, tedy i pro léčbu anémie u pacientů s mnohočetným myelomem. Účinnost erythropoetinu, případně darbopoetinu byla potvrzena ve všech studiích (Glaspy, 1997, Demetri, 1998, Österbor, 1996, Damacco, 2001,

Demetri, 1998, Hedenus, 2003, Miller, 2012, Yang, 2008, Caravita, 2009, Baz, 2007). Podrobně byly tyto studie rozebrány v předchozí verzi doporučení z roku 2009 a v metaanalýze (Jones, 2004).

U pacientů, kteří byli léčeni erythropoetinem a u nichž se koncentrace hemoglobinu zvýšila výrazně nad fyziologickou hranici, byla zvýšená četnost trombembolických příhod. Ty mohou zkrátit nemocnému život. Z tohoto důvodu se doporučuje přerušit podávání erythropoetinu, pokud koncentrace hemoglobinu se zvýší nad 120 g/l. Riziko trombembolických příhod se také zvyšuje, pokud je erythropoetin podáván současně s dalšími léky s prokoagulační aktivitou, jako je thalidomid (Anaissie, 2012, Chennuru, 2007). Indikace erythropoetinu a postupy pro diagnostiku anémie chronických chorob jsou také v doporučení České hematologické společnosti (Ščudla, 2002).

15.4 Indikace erythropoezu stimulujících faktorů v ČR

Vhodné zvážit podání erythropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původ anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu

Preparáty stimulující erythropoezu je možno podat pacientům s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l, u nichž byl vyloučen:

- deficit železa pomocí stanovení železa, ferritinu, transferinu,
- deficit dalších hematopoetických faktorů stanovením koncentrací vitamínu B12 a kyseliny listové v séru.
- hemolytický původ anémie (vyšetření volného hemoglobinu, haptoglobinu, protiláték proti erytrocytům).

Podání preparátu erythropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erythropoetin.

Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na erythropoetin lze očekávat při vysokém endogenním erythropoetinu nad 200 a velmi špatnou při hodnotě nad 500 jednotek. Pokud anémii provází závažná neutropenie a trombocytopenie, je pravděpodobnost účinnosti erythropoetinu menší než u pacientů s normálním počtem trombocytů a neutrofilů.

15.5. Doporučení pro léčbu anémie

U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.

Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinantním erythropoetinem.

Léčebný test s preparátem stimulujícím erythropoezu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erythropoetinem vydanou Českou hematologickou společností (**stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b**).

Erythropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (**stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b**).

Literatura

- 1 Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2012 Jan 15;118(2):549-57.
- 2 Baz R, Walker E, Choueiri TK, et al. Andresen S, Hussein MA. Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol*. 2007;117(3):162-7.
- 3 Cameron JS: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
- 4 Caravita T, Siniscalchi A, Montanaro M, et al. High-dose epoetin alfa as induction treatment for severe anemia in multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2009 Sep;90(2):270-2.
- 5 Dammacco F, Castoldi G, Rodger S: Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
- 6 Demetri G, Kris M, Wade J et al.: Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3412-3425.
- 7 Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D. et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study group. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
- 8 Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. for Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 122, 2003, 3, 394-403.
- 9 Chennuru S, Baumann MA. Deep vein thrombosis occurring on treatment of patients receiving thalidomide with erythropoietin. *Intern Med J*. 2007; 37 (7): 506-7.
- 10 Jones M, Schenkel B, Just J: Epoetin alfa improves quality of life in cancer patients. Results of a metaanalysis. *Cancer*, 101. 2004, 8, 1720-1732.
- 11 Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematom Oncol*. 2004 Apr;2(4):233-41.
- 12 Ludwig H, Zojer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:307-33. Review
- 13 Miller CP, Rattray K, Zhang Y, et al. Evaluating surface erythropoietin receptor in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012 Mar 1. doi: 10.1038/leu.2012.58. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22377897
- 14 Ósterborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 87, 1996, 2675-2682.
- 15 Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Diagnostika a léčba anémie chronických chorob. *Vnitř Lék*. 2001; 47 (6): 400-406.
- 16 Ščudla V. Léčebné použití rekombinantního lidského erythropoetinu v klinické praxi. *Vnitř Lék*. 1995; 41 (3): 210-214.
- 17 Ščudla V; Hematologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyne. Anémie chronických chorob-standardní postupy pro diagnostiku a léčbu. Doporučení hematologické sekce Lékařské společnosti J.E. Purkyne. *Vnitř Lék*. 2002; 48 (5): 422-426.
- 18 Yang S, Jun M, Hong-Li Z, et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population. *Int J Hematol*. 2008 Sep;88(2):139-44.

16. Profylaxe trombembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem

Základní údaje:

Mnohočetný myelom (MM) je spojen se zvýšeným rizikem trombembolické nemoci (TEN) i tepenné trombózy. Ve studii zahrnující přes 4 miliony amerických veteránů (Kristinsson, 2008) byla zjištěna incidence hluboké žilní trombózy u pacientů s MM 8,7/1000 pac. let, tedy 9,2x vyšší než u ostatních pacientů. Ve švédské studii (Kristinsson, 2010) byla u 18 627 pacientů s MM zjištěna v prvním roce po diagnóze 7,5x vyšší incidence TEN a 1,9x vyšší incidence tepenné trombózy. Zvýšené riziko tepenné trombózy u pacientů s MM bylo zjištěno i v další studii (Libourel, 2010).

TEN je onemocnění s multifaktoriální genezí, jehož incidence se zvyšuje s věkem (Ehrenforth, 2004). K významným rizikovým faktorům vzniku TEN u hospitalizovaných interních nemocných patří anamnéza již prodělané tromboembolické příhody, známý trombofilní stav, vyšší věk, paréza dolních končetin, imobilizace a akutní onemocnění vyžadující hospitalizaci na jednotce intenzivní péče (Spyropoulos, 2011). Zdá se, že u pacientů s MM se v patogenezi trombózy ve zvýšené míře uplatňuje elevace faktoru VIII a von Willebrandova faktoru (van Marion AM, 2008, Minnema, 2003), přítomná již před zahájením léčby a stoupající během indukční terapie. Zvýšení hladiny fibrinogenu je výraznější po léčbě thalidomid – doxorubicin – dexametazon než po léčbě VAD (Auwerda, 2007). Bylo pozorováno též snížení proteinu S (Auwerda, 2007) a non-leidenská APC rezistence (Zangari, 2002). Při léčbě thalidomidem byla zjištěna aktivace trombocytů (Dunkley, 2007). U MM stejně jako v jiných případech zvýšeného rizika TEN je diskutován význam mikropartikulí nesoucích aktivitu tkáňového faktoru, které jsou zvýšeny, po léčbě obecně klesají, ale zůstávají zvýšené u pacientů s TEN (Auwerda, 2011).

Riziko TEN spojené s léčbou

U pacientů s MM se kromě uvedených rizikových faktorů významně uplatňuje vliv některých léků. Důležitým se tento problém stal po zavedení kombinované léčby zahrnující thalidomid (Zangari, 2001, Bowcock, 2002), nicméně, i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující antracykliny a pulsní dexametazon (VAD, VID) přináší nezanedbatelné riziko trombózy (Kessler, 2011). Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3-4% (Weber, 2003, Rajkumar, 2003), kombinace s vysokodávkovaným dexametazonem zvyšuje riziko na 12-26% (Rajkumar, 2006, Cavo, 2004). Kombinovaná chemoterapie s thalidomidem přináší v primoléčbě MM riziko TEN až 34% (Barlogie, 2006). Léčba relapsu je spojena s nižším rizikem TEN, než primoléčba (Zangari, 2003).

Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem je rovněž významně trombogenní. Incidence TEN při léčbě nově diagnostikovaného MM lenalidomidem v kombinaci s vysokou dávkou dexametazonu je 11,1% (Gay, 2010) a podobná je i incidence TEN při stejné léčbě relabujícího MM (Dimopoulos, 2007, Wang, 2008). Data o incidenci TEN při léčbě režimy obsahujícími lenalidomid jsou však velmi limitovaná, neboť ve většině studií byla na základě znalosti tohoto rizika použita nějaká forma farmakologické tromboprofylaxe.

Na rozdíl od lenalidomidu a thalidomidu se kombinovaná léčba s bortezomibem nejeví z hlediska TEN jako riziková, což mů-

že souviset s antiagregačním působením bortezomibu (Avcu, 2008).

Profylaxe trombózy u mnohočetného myelomu

Základními léky používanými v profylaxi TEN jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH). Acetylsalicylová kyselina (ASA) je méně účinná, proto by podle doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) neměla být v této indikaci používána, pokud je možno použít LMWH (Gould, 2012). Vysoký výskyt TEN během indukční terapie MM vedl v několika studiích k přidání antitrombotické léčby k původnímu protokolu, což umožnilo – byť ne na podkladě randomizace – získání zkušeností s efektivitou různých antitrombotik. V americké studii (Zangari, 2006) nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním 1 mg warfarinu denně, ale léčba enoxaparinem 40 mg denně dokázala výskyt TEN významně snížit. Zásadním přínosem byly poznatky z italské studie (Palumbo, 2006), kdy u pacientů léčených kombinací Melfalan-Prednison-Thalidomid byl pozorován výskyt TEN ve 20 % a po přidání 40 mg enoxaparinu denně došlo ke snížení incidence TEN u těchto pacientů na 3 %. Ve studii České myelomové skupiny byl prokázán efekt LMWH na snížení rizika TEN u pacientů s MM léčených konvenční chemoterapií VAD nebo VID, nadto zde byl jako v jediné studii prokázán efekt závislý na dávce, kdy u pacientů léčených LMWH v dávce vyšší než 70 IU/kg denně byla TEN zcela eliminována (Kessler, 2011). LMWH představuje účinnou profylaxi TEN i při léčbě lenalidomid + dexametazon (Klein, 2009). V italské studii (Cavo, 2005) byl použit warfarin ve fixní malé dávce (1,25 mg denně) u pacientů léčených kombinací thalidomidu s dexametazonem, což vedlo ke snížení rizika TEN z 26 % na 12 %; tento efekt však nelze považovat za dostatečný. ASA, jakkoli je v literatuře zabývající se profylaxí TEN v jiných situacích považována za méně přínosnou než léčba LMWH, byla použita u pacientů s MM opakovaně, a to jak při léčbě thalidomidovými, tak lenalidovými režimy (Niesvizky, 2007).

V roce 2011 byly uveřejněny výsledky první randomizované studie (Palumbo, 2011) porovnávající u pacientů s nově diagnostikovaným MM léčených thalidomidovým režimem antitrombotickou profylaxi LMWH (enoxaparin 40 mg denně), ASA 100 mg denně a nízkodávkovaným warfarinem (1,25 mg denně). Bylo randomizováno 667 pacientů, primárním sledovaným výsledkem byl výskyt závažné TEN nebo akutní kardiovaskulární příhody nebo náhlá smrt během prvních 6 měsíců. Při léčbě LMWH byl výskyt těchto příhod 5 %, při léčbě ASA 6,4 % a při léčbě warfarinem 8,2 %. Rozdíly nebyly statisticky významné. Incidence velkého krvácení byla 1,4 % u pacientů léčených ASA, žádné případy velkého krvácení nebyly u pacientů léčených warfarinem nebo LMWH. Při interpretaci výsledků této studie je třeba vzít v úvahu, že 2/3 pacientů byly léčeny kombinací zahrnující též bortezomib, o němž je známo, že snižuje riziko trombózy.

V další randomizované studii (Larocca, 2012) byl u pacientů léčených indukční léčbou lenalidomid-dexametazon a následně konsolidací melfalan-prednison-lenalidomid porovnáván profylaktický efekt ASA 100 mg denně s enoxaparinem 40 mg den-

ně, incidence TEN v obou ramenech byla nízká a efekt LMWH byl statisticky nevýznamně lepší (1,20 % vs. 2,27 %; $p=0,452$). Celkově nízká incidence tromboembolických komplikací v této studii je dána vyloučením pacientů s vysokým rizikem trombózy a použitím nízkodávkovaného dexametazonu v indukci.

Podle doporučení panelu expertů (*Palumbo, 2008*) pro profylaxi TEN u pacientů léčených thalidomidem nebo lenalidomidem je doporučeno podávat LMWH všem pacientům, kteří jsou léčeni současně vysokou dávkou dexametazonu nebo doxorubicinu. U ostatních pacientů je doporučeno zvážit přítomnost rizikových faktorů (vysoký věk, anamnéza prodělané TEN, centrální žilní katétr, komorbidita jako infekce, diabetes mellitus, srdeční onemocnění, imobilizace, vrozená trombofilie nebo operační výkon) a při přítomnosti více než 1 rizikového faktoru je doporučeno podávat LMWH, při nižším riziku je možno léčit ASA.

Podle doporučení České myelomové skupiny z roku 2009 (*Hájek, 2009*) je doporučeno rozdělit léčebné režimy do 3 skupin:

- Režimy s vysokým rizikem:
- Léčba nově diagnostikovaných pacientů režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, vysoká dávka dexametazonu, prednison, antracykliny.
- Režimy se středním rizikem:
- 1. Léčba nově diagnostikovaných pacientů režimy obsahujícími jeden z léků: thalidomid, lenalidomid, vysoká dávka dexametazonu, prednison, antracykliny.
- 2. Léčba relapsu režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: Thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny.
- Režimy s nízkým rizikem
- Léčba režimy obsahujícími bortezomib nebo konvenční chemoterapii (s výjimkou režimů s kombinací antracyklinů a vysokodávkovaného dexametazonu).

Faktory, zvyšující riziko o jeden stupeň jsou: upoutání na lůžko, fraktura končetiny, diabetes mellitus, infekce, nefrotický syndrom, srdeční nedostatečnost (NYHA III-IV nebo otoky DK), respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, rozsáhlé varixy, obezita ($BMI > 30$), známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny (nebo ukončená před méně než 3 měsíci). Anamnéza prodělané tromboembolické příhody posouvá riziko automaticky do vysokého stupně.

Doporučený postup pro profylaxi trombotických komplikací u pacientů s mnohočetným myelomem

Nejprve je nutno stanovit souhrnné riziko trombózy na základě rizikovosti léčebného režimu, přítomnosti faktorů zvyšujících riziko a anamnézy prodělané tromboembolické příhody.

Po stanovení stupně souhrnného rizika trombózy je pak doporučen následující postup:

1. Vysoký stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně* (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa.) nebo vyšší profylaktická dávka LMWH pro podle SPC (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa.), (Clexane 40 mg Zibor 3500 j, Fragmin 5000 j, Fraxiparine u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50-69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1x denně).

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

2. Střední stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH ve vyšší profylaktické dávce podle SPC (viz výše) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III pro

1. linii léčby, stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV pro další linii léčby).

Za adekvátní postup je možno považovat ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro 1. linii léčby, stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV, pro další linii léčby), zejména pokud pacient tyto léky již užívá z jiné indikace.

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

3. Nízký stupeň rizika:

Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy) (stupeň doporučení C; úroveň důkazu IV).

U pacientů se současnou indikací ASA nebo warfarinu tyto léky ponechat.

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR á 7-14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

*Uvedené dávkování LMWH platí pro nadroparin, enoxaparin a dalteparin.

Anamnéza prodělané tromboembolické příhody by měla být důvodem k volbě režimu s bortezomibem v první linii léčby.

Před zahájením podávání LMWH je nutno provést vyšetření krevního obrazu a základní koagulační vyšetření. Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodu profylaxe u pacientů s počtem trombocytů nižším než $30 \times 10^9/l$, hladinou fibrinogenu nižší než 1,0 g/l a prodloužením APTT ($APTT R \geq 1,5$). V prvních 14 dnech je nutno kontrolovat počet trombocytů k vyloučení heparinem indukované trombocytopenie. U pacientů s významnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nutno hladinu LMWH kontrolovat vyšetřením aktivity anti Xa (odběr 3-4 hod. po podání LMWH, doporučená aktivita pro profylaxi 0,20-0,40 aXa/ml).

Při léčbě ASA je nutno si uvědomit významné zvýšení rizika krvácivých projevů u pacientů s trombocytopenií, zejména při poklesu počtu trombocytů pod $30 \times 10^9/l$.

Při léčbě warfarinem je nutno si uvědomit zvýšení jeho účinku při infekčních komplikacích nebo při snížení příjmu potravy a riziko lékových interakcí, zejména s azolovými antimykotiky, cotrimoxazolem, karbamazepinem a některými antibiotiky.

Literatura

- 1 Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al.: Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007 Feb;92 (2):279-80.
- 2 Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost*. 2011 Jan 3;105(1):14-20.
- 3 Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al.: Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res*. 2008;121(4):567-71.
- 4 Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al.: Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1021-30.
- 5 Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al.: Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*. 2002 Feb;7(1):51-3.
- 6 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-

- xamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):35-9.
- 7 Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:826–831.
 - 8 Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*. 2011 Feb;86(2):217-20.
 - 9 Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123–2132.
 - 10 Dunkley S and Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1323–1325
 - 11 Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, et al. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. *J Thromb Haemost*. 2004 Mar;2(3):430-6.
 - 12 Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010;115:1343–1350.
 - 13 Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al.: Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST. 2012;141(2_suppl):e227S-e277S.
 - 14 Hájek R., Adam Z., Maisnar V., et al. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou a Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes* 15, 2009(suppl 2): 5-80.
 - 15 J Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism. *Chest*. 2011 Sep;140(3):706-14.
 - 16 Kessler P, Pour L, Gregora E et al.: Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis during induction chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Klin Onkol*. 2011;24(4):281-6.
 - 17 Klein U, Kosely F, Hillengass J et al.: Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2009 Jan;88(1):67-71.
 - 18 Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112:3582–3586.
 - 19 Kristinsson SY, Pfeiffer R, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991–4998.
 - 20 Larocca A, Cavallo F, Bringhen S., et al.: Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):933-9.
 - 21 Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, et al. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood*. 2010;78116:(1)22–26.
 - 22 Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, et al. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost*. 2003 Mar;1(3):445-9.
 - 23 Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Dec;48(12):2330-7.
 - 24 Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al.: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):825-31.
 - 25 Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al.: Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):986-93.
 - 26 Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414-23.
 - 27 Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group.
 - 28 Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003;17:775–779.
 - 29 van Marion AM, Auwerda JJ, Lisman T, et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res*. 2008;32:1078–1084.

17. Profylaxe infekčních komplikací

Infekční komplikace jsou zdrojem signifikantní morbidit a mortality pacientů s mnohočetným myelom. Při tvorbě tohoto textu byly jako základní premisy využity NCCN guidelines (NCCN 2011), ECIL guidelines (Maertens, 2011), doporučení vytvořená skupinou CELL pro Českou republiku (Ráčil a kol., 2011) a v neposlední řadě doporučení EBMT pro pacienty po transplantacích (EBMT/CIBMTR, 2009). Pro detaily doporučujeme prostudování těchto základních textů. Důvody pro vysokou incidenci infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem jsou velmi podrobně popsány v článku Nucciho v CID 2009 (Nucci, 2009).

Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM jsou infekce bakteriální. Nejčastěji jde o infekce respiračního traktu, především pneumonii. Antibakteriální profylaxe se proto nabízí jako jedno ze základních opatření. U pacientů s MM však rutinní antibakteriální profylaxe není indikována (Vesole, 2012), s výjimkou pacientů po autologní transplantaci (ACST), kdy je očekávané období neutropenie delší než 7 dní. Zde je pak možné podat profylaxi chinolonovými antibiotiky s přihlédnutím k aktuální epidemiologické situaci na daném pracovišti. S rostoucím množstvím polyrezistentních gramnegativních kmenů je pravděpodobné, že význam chinolonové profylaxe bude do budoucna klesat. Příklady jednotlivých režimů jsou uvedeny v tabulce 17.1.

Antimykotická profylaxe je opět v případě MM vyčleněna pouze pro pacienty, kteří podstupují ASCT. Zde při očekávané neutropenii a mukositidě je standardně doporučována profylaxe flukonazolem. Preventivní podání antimykotik lze v případech mimo ASCT zvážit u pacientů se slizniční mykózou při podávání steroidů. Profylaxe pneumocystové pneumonie má své místo zejména u pacientů léčených dlouhodobě vyššími dávkami steroidů (nad 20mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent dle NCCN guidelines) a u pacientů po ASCT, kde NCCN doporučuje profylaxi 3-6 měsíců po ASCT. Individuálně lze samozřejmě tuto profylaxi zvážit i u jiných pacientů s MM.

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených bortezomibem a pacientů po ASCT. Při léčbě bortezomibem je nutná profylaxe acyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster. Dávkování acykloviru je v tomto případě předmětem výzkumu, dle prací z brněnského pracoviště lze efektivně sní-

žit dávku acykloviru až na 400mg 1x denně (Pour, 2009). Po autologní transplantaci je dle doporučení NCCN doporučena profylaxe acyklovirem po dobu minimálně 1 měsíce, dle EBMT minimálně do engraftmentu. Na našem pracovišti dodržujeme podávání acykloviru po ASCT minimálně 1-3 měsíce po ASCT, zejména s ohledem na možnost vzniku herpes zoster.

Doporučení pro vakcinaci pacientů jsou velmi podrobně shrnuta v doporučeních EBMT, v ČR se rutinně uplatňuje standardní očkovací schéma pro dospělé (tetanus, ...), je možná vakcinace kterýmikoli neživými vakcínami, nicméně vzhledem k četnosti výskytu jednotlivých infekcí v populaci se současně kloníme k názoru, že očkování nad rámec běžného je individuální věcí každého pacienta. Je doporučeno očkování proti sezónní chřipce.

Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při běžné chemoterapii (CTD, VMP, RP) doporučeno (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib)

U režimů s vysokými dávkami kortikoidů (nad 20mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent dle NCCN) se doporučuje profylaxe pneumocystové pneumonie (stupeň doporučení B úroveň důkazu IIb)

Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum (fluconazol) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III pro redukci mortality při ASCT)

Antivirová profylaxe je indikována u pacientů léčených bortezomibem v dávce 800-1600mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIb). Dávku acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1x400mg s uspokojivým profylaktickým efektem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb)

U dlouhodobě neutropenických pacientů (nad 7 dní očekávané neutropenie – u MM prakticky pouze u ASCT) je doporučena profylaxe fluorochinolonom a fluconazolem s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci daného pracoviště, u krátkodobě neutropenických pacientů s MM lze zvážit i bez profylaxe (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem a trimetoprim-sulfamethoxazol po dobu aspoň 30 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIa)

Tab. 17.1 Přehled možných profylaktických a léčebných antimikrobiálních režimů.

Infekce	Profylaxe	Léčba
Bakteriální		
Neutropenický (u MM pouze ASCT)	Fluorochinolon (ciprofloxacin 500 mg 2xdenně)	Širokospektrý penicilin (protipseudomonádový – nejč. Pip/Tazo, Cefepim monoterapie)
Fungální		
Neutropenický ASCT	Fluconazol 400 mg denně	Dle situace
Pneumocystis jirovecii	TMP-SMX 960mg 1xdenně 1/2 tbl, či 1 tbl obden	TMP-SMX 100 mg/kg iv Rozdělit do 4 dávek 21dnů
Virová (bortezomib)		
Herpes simplex	Acyclovir 400 mg 2-4xdenně	Acyclovir 500 mg 3xD iv, acyclovir 400mg 5xdenně 7-14dnů
Herpes zoster	Acyclovir 400 mg 1-2xdenně	Acyclovir 750 mg 3xdenně iv, Acyclovir 800mg 5xdenně 7-14dnů

Vakcinace pacientů je možná neživými vakcinami, mimo standardní očkování (tetanus,...) není jiné očkování rutinně doporučeno, vhodné je každoroční očkování proti sezónní chřipce (stupeň doporučení C, úroveň důkazu obecně III, influenza IIa).

Literatura

- 1 Czech leukemia study group for life. Empirická a cílená antibiotická léčba u nemocných s hematologickými malignitami. 2011; Supplementum č. 5
- 2 Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bone Marrow Transplant. 2009 Oct;44(8):453-558.
- 3 Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frézé P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. Bone Marrow Transplant. 2011 May;46(5):709-18.
- 4 NCCN clinical practice guidelines in oncology – Prevention and Treatment of Cancer Related Infections Version 2.2011, www.nccn.org
- 5 Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents Clin Infect Dis. 2009 Oct 15;49(8):1211-25.
- 6 Pour L, Adam Z, Buresova L, Krejci M, Krivanova A, Sandecká V, Zahradová L, Buchler T, Vorlíček J, Hájek R. Varicella-Zoster Virus Prophylaxis with Low-Dose Acyclovir in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bortezomib. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Apr;9(2):151-3.
- 7 Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, Morrow GR. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. Leukemia. 2012 May 8. [Epub ahead of print]

18. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): Doporučení pro sledování a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom

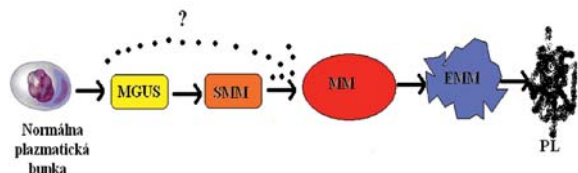
Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je nejčastěji se vyskytující typ monoklonálních gamapatií. Termín MGUS je definovaný na základě přítomnosti monoklonálního proteinu (M-proteinu), který je možné zjistit v séru nebo v moči nemocného, přičemž nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL-amyloidózy (AL) nebo jiného lymfoproliferativního nádoru (Kyle, 2002). Každému mnohočetnému myelomu předchází vylučovací stadium MGUS (Landgren, 2009).

18.1 Diagnostika MGUS

Diagnostika MGUS se stanovuje „per exclusionem“. To znamená po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie, případ-

Tab. 18.1 Klasifikace MGUS. Podle: Kyle et al., 2002.

- „benigní MG“: IgA, IgG, IgM, IgD a vzácné izolované volné lehké řetězce
- „maligní MG“: asociované s nádorovými stavy z buněk neprodukcujících M-Ig
- Biklonální, triklonální gamapatie
- Idiopatická BJ- proteinurie



Obr. 1 MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, SMM – doutnající (smoldering) a asymptomatický mnohočetný myelom, MM – mnohočetný myelom, EMM – extramedulární myelom, PL plazmatická leukémie [modifikované podle (Konigsberg et al., 2000)].

ně jiného zhoubného B-lymfoproliferativního onemocnění nebo výjimečně jiného nádoru. Někdy je benigní monoklonální gamapatie asociována s interními nemocemi, nejčastěji revmatickými (Křižalkovičová, 2010, Klincová, 2011). Klasifikace MGUS je uvedena v tab. 18.1. Zpravidla již při stanovení diagnózy lze odhadnout dle typu Ig a morfologie a imunofenotypu klonálních buněk jakým směrem se bude MGUS v budoucnosti vyvíjet. Nejčastěji (70-80%) je to směrem do mnohočetného myelomu. Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria IMWG (Kyle, 2003), která jsou uvedeny v tabulce 2 ve vstupním souhrnu a v tabulce 4.1. kapitoly 4.

18.2 Správný a úplný zápis diagnózy MGUS

Správným diagnostickým výstupem je např. následný vzorový zápis:

MGUS IgG-kappa, nízké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 12-18 měsíců od druhého roku sledování

MGUS IgG-kappa, nízké až střední riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 6-12 měsíců od druhého roku sledování

MGUS IgG-kappa, střední až vysoké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 4-6 měsíců od druhého roku sledování

MGUS IgG-kappa, vysoké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 2-4 měsíce od druhého roku sledování

18.3 Prediktivní faktory transformace MGUS do krevního nádorového onemocnění

Pokud se MGUS chová v průběhu času tak, že nemá žádnou nebo má jen nepatrnou dynamiku a nikdy nevyžaduje žádnou léčebnou intervenci – jedná se o tzv. benigní formu MGUS. Existuje však podskupina nemocných s MGUS, u nichž lze očekávat v průběhu krátké doby transformaci do léčbu vyžadujícího krevního nádorového onemocnění. Existuje řada parametrů, které byly v minulosti hodnoceny s ohledem na riziko transformace. Klá-

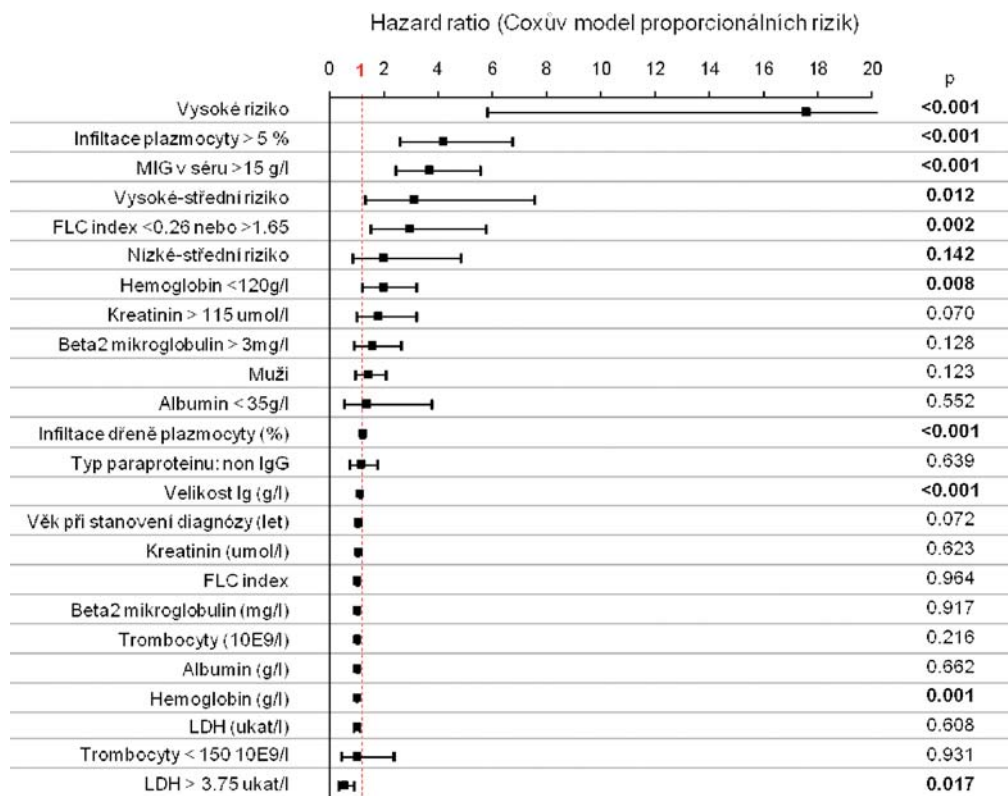
sické používané prediktivní faktory transformace MGUS do nádoru byly definovány Kylem a spol. řadu let zpět. Rajkumar a spol. obohatili kombinaci faktorů (izotyp IgA- horší prognóza; koncentrace Ig nad 15g/l – horší prognóza) v roce 2005 o třetí prediktivní faktor - stanovení volných lehkých řetězců v séru u pacientů, respektive poměru kappa/lambda volných lehkých řetězců (Rajkumar 2005). Takto stanovený stratifikační systém rozděluje osoby s MGUS do čtyř skupin dle rizika transformace v krevní nádorové onemocnění byl všeobecně akceptován světovými experty v této oblasti (Kyle et al. 2010) a je stále platný i v roce 2012. Je uveden v tabulce 18.2.

Největší přínos této stratifikace není v dokonalosti, ale v jednoduchosti (neobsahuje žádné speciální vyšetření) a poměrně velmi správné definici skupiny nemocných s nízkým rizikem, u které je pravděpodobnost transformace zcela minimální. Osoby s nízkým rizikem, typem benigní MGUS, mohou být uklidněni lékařem. Po vstupní sledování k určení krátkodobé dynamiky M-Ig během prvního roku sledování, může být systém kontrol u těchto osob minimalizován.

Je jisté, že mezi nemocnými s MGUS je asi 5-7% nemocných s rychlou transformací do MM, kteří se vyskytují při stanovení diagnózy zpravidla ve všech dalších stratifikačních skupinách kromě skupiny s nízkým rizikem. Systém tedy není dokonalý a je vyhodnocována řada dalších méně a více perspektivních fakto-

Tab. 18.2 Rizikové faktory progresu MGUS (Kyle 2008).

Riziková skupina	Relativní riziko	Absolutní riziko ve 20 letech trvání MGUS
Nízké riziko (Sérum M protein <1.5 g/L, IgG subtyp, FLC- normální poměr κ/λ (0.26-1.65))	1,0	5%
Nízké až střední riziko (1 faktor je abnormální)	5,4	21%
Střední až vysoké riziko (2 faktory jsou abnormální)	10,1	37%
Vysoké riziko (3 faktory jsou abnormální)	20,8	58%



Tab. 18.3 Coxův model proporcionálních rizik pro jednotlivé markery - analýza dat od 1439 osob z registru RMG CMG.

rů upřesňující riziko transformace. Mezi velmi silné prediktivní faktory patří flowcytometrické vyšetření, kdy jsme schopni stanovit podíl aberantních a normálních plazmocytů. Mezi další parametry patří dynamika M-Ig v čase s rozlišením tzv. „evolving (vs. non-evolving“) typu MGUS charakterizovaným progresivním zvyšováním hladiny M-proteinu (vs. stabilní hodnota M-proteinu), vstupní procenta plazmatických buněk (5 % vs. méně normálních plazmocytů), přítomnost klonálních plazmocytů v periferní krvi; přítomnost imunoparézy a přítomnost cytogenetických změn podobných jako u MM (Cesana, 2002; Rosiňol, 2003; Klincová, 2011; Kumar 2005, Perez-Persona, 2010).

V České republice jsme řešili v rámci dvou výzkumných projektů problematiku transformace MGUS do nádorového onemocnění. Využita byla data z registru RMG České myelomové skupiny (Maisnar, 2010). Celkem jsme byli schopni k 10/2011 vyhodnotit data od 1439 sledovaných osob s MGUS sledovaných v rozpětí 0,5-34 let. Všechny osoby zahrnuté do analýzy podepsaly informovaný souhlas se zařazením do RMG. Všechna zúčastněná centra souhlasila se zpracováním údajů vložených do RMG. Data použitá pro statistické zpracování z RMG registru byla vždy nejprve validována monitorem České myelomové skupiny. Naše výsledky potvrzují stávající přínos platného stratifikačního modelu, jak je vidět v tabulce 18.3, kde je porovnávána síla jednotlivých rizik. Od roku 2012 a dále pracujeme na zdokonalení stávajícího systému stratifikace. I s ohledem na naše vlastní analýzy doporučujeme použít uvedený stratifikační systém založený na třech parametrech (Ig typ, velikost Ig paraproteinu a FLC), přičemž horší prognózu než je daná tímto stratifikačním systémem (4 skupiny) může znamenat zjištění některého z dalších rizikových markerů: < 5 % normálních plazmocytů (měřeno flowcytometricky z kostní dřeně); > 5 % plazmocytů (morfologie mikroskopicky z nátěru); evolving typ; přítomnost imunoparézy a přítomnost cytogenetických změn typu „high“ risk MM (měřeno pomocí FISH z kostní dřeně).

18.4 Doporučené frekvence sledování a panel vyšetření

V průběhu sledování osoby s MGUS je použitý standardní panel vyšetření (KO, vápník, kreatin, imunoelfo séra nebo moče, FLC a imunoglobuliny kvantitativně), který je podobný jako panel u MM. Rozdílem je nižší frekvence vyšetření a úplná absence indikace radiologického kontrolního vyšetření skeletu (případně MR, PET/CT) a kontrolního vyšetření kostní dřeně (Kyle, 2010). Tato vyšetření jsou indikována jen v případě podezření na progresi do MM či jiného nádoru.

Je doporučeno upřesnit v prvním roce dynamiku MGUS (např. vyšetření 2, 4, 6, 9 a 12 měsíc v prvním roce) po určení dynamiky MGUS. Navržené frekvence vyšetření od druhého roku sledování uvedené výše v odstavci 18.2 (12-18 měsíců nízké riziko; 6-12 měsíců nízké až střední riziko; 4-6 měsíců střední až vysoké riziko; 2-4 měsíce vysoké riziko) nejsou dogmatem. Obecně platí, že s délkou sledování při stabilním MGUS může klesat počet kontrol. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami se zdá z praktického hlediska optimální dobou, neboť při větším rozvolnění intervalů se nemocní častěji zcela zpravidla ztrácí ze systému dispenzarizace.

18.5 Doporučení pro sledování nemocných s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom

- Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria IMWG (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ Ig paraproteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje krevní obraz, stanovení vápníku, kreatinu, imunoelfa séra nebo moče, volných lehkých řetězců a a imunoglobulinů kvantitativně. Kontrolní radiologického vyšetření skeletu a vyšetření kostní dřeně je indikované jen v případě podezření na progresi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 2-4 měsíce). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování jsou v intervalech od 2-4 měsíců do 12-18 měsíců v závislosti na míře rizika transformace. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami se zdá z praktického hlediska optimální dobou (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

- 1 Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma. *Journal Clin Oncol* 2002; 6: 1625- 1634.
- 2 Klincová M., Mikulášová A., Kovářová L., Sandecká V. et al.: Prognóza vysoko rizikovej skupiny monoklonálnej gamapatie nejasného významu (MGUS) a asymptomatického mnohopočetného myelómu (SMM). *Onkologie* 2011; 5(3): 146-150.
- 3 Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 804-812.
- 4 Kovarova L, Buresova, I, Buchler T, et al. Phenotype of plasma cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neoplasma* 2009; 56, 526-532.
- 5 Krizalkovicová V, Maisnar V, Pour L, Radocha J, Hájek R.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Klin Onkol.* 2008;21(4):160-4.
- 6 Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5668 až 5674.
- 7 Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121-7.
- 8 Kyle RA, International myeloma working group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749-757.
- 9 Kyle RA, International myeloma working group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749-757.
- 10 Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma*. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415-432.

-
- 11 Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412-5417.
 - 12 Maisnar, V., Klimeš, D., Hájek, R.: RMG – Registr monoklonálních gamapatií Klin. Biochem. Metab., 17 (38), 2009, No. 2, s. 72–74.
 - 13 Perez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et. al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol.* 2010; 148(1):110-4.
 - 14 Rajkumar SV, Kyle RA, Thernau TM, et al. Serum free light chains ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.
 - 15 Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smouldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Brit j Haematol* 2003;123: 631-636.