

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Doporučení České myelové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Interní hematoonkologická klinika, FN Brno
MUDr. Evžen Gregora, Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady
Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc., Interní hematoonkologická klinika, FN Brno
MUDr. Ján Hudeček, CSc., Klinika hematologie a transfuzologie, FN Martin
MUDr. Vladimír Koza, Hematologické oddělení, FN Plzeň
MUDr. Marta Krejčí, PhD., Interní hematoonkologická klinika, FN Brno
MUDr. Vladimír Maisnar, PhD., Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové
MUDr. Imrich Markuliak, Hematologické oddělení, FN Banská Bystrica
Doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc., Oddělení klinické hematologie, FN Bratislava
MUDr. Miroslava Schützová, Hematologické oddělení, FN Plzeň
MUDr. Jan Straub, I. interní klinika, VFN Praha
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., III. interní klinika, FN Olomouc
Doc. MUDr. Ivan Špička, CSc., Všeobecná fakultní nemocnice Praha
Doc. MUDr. Elena Tóthová, CSc., Hematologická klinika, FNŠP Košice

Technická asistence :
Paní Věra Benčíková
Slečna Silvie Vostrejšová

Souhrn doporučení

V první části tohoto dokumentu předložíme stručně formulovaná doporučení. V navazující části pak uvedeme doporučení v celém rozsahu, to znamená souhrn informací k určité otázce a doporučení z nich vyvozené.

1 Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu, monoklonální gamapatie nejistého významu a solitárního plazmocyтому

V případě monoklonálních gamapatií diagnózu stanovuje klinik dle celosvětově přijatých kritérií, na rozdíl od diagnózy maligních lymfomů, kdy diagnózu jednoznačně stanovuje patolog. Po několik desetiletí jsou pro stanovení diagnózy celosvětově používána kritéria dle Durieho a Salomona publikovaná v roce 1976, jen v německy mluvících zemích jsou používána kritéria Ossermannova. V roce 2003 byla zveřejněna nová verze diagnostických kritérií skupinou zvaná *International Myeloma Working Group*. Přepokládáme, že tato nová kritéria budou v odborné literatuře diskutována, podobně jako byl návrh WHO klasifikace zveřejněn a diskutován v roce 1999 a definitivní knižní verze WHO klasifikace byla zveřejněna až v roce 2001. V současnosti je tedy možné používat jak starších, tak novějších kritérií. V tabulkách jsou obsažena:

- kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona a dělení do klinických stadií je obsaženo v tabulkách 1.1 - 1.5,
- tabulky 2.1 a 2.2 obsahuje kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu.
- tabulka 3 obsahuje kritéria doutnajícího a indolentního myelomu.
- tabulka 4 obsahuje kritéria solitárního plazmocyтому.

2 Doporučené indikace k zahájení léčby

- U pacientů bez osteolytických ložisek s doutnající nebo indolentní formou mnohočetného myelomem má být léčba odložena až do doby, kdy se objeví známky progresu nemoci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Tito nemocní by však měli být pečlivě monitorováni ve tříměsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu). Morfologické vyšetření kostní dřene a radiografické zobrazení skeletu je třeba opakovat méně často než uvedená biochemická vyšetření. Indikace k opakovanému vyšetření kostní dřene nebo k provedení kontrolních snímků skeletu se odvíjejí od případných nových příznaků nebo nálezů. Vyšetření kostní dřene (případně radiografie skeletu) jsou také vhodné v případě jakéhokoliv podezření na progresi nemoci u typu oligosekrečních a nesekrečních typů mnohočetného myelomu anebo při podezření na progresi nedoprovázenou vzestupem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).
- U pacientů s radiologickým průkazem kostního postižení by měla být léčba zahájena okamžitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- MR vyšetření je přínosné u vybraných pacientů, například při nesouladu klinického nálezu a subjektivních potíží s radiografickým vyšetřením skeletu.

3 Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s erytropoetinem je na zvážení u všech nemocných se symptomatickou anémií (stupeň doporučení A úroveň průkazu Ib), pokud splňují obecné podmínky pro léčbu erytropoetinem vytvořené Českou hematologickou společností.
- Erytropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním, jak uvádí „*European best practice guidelines for management of anaemia in renal failure (Cameron, 1999)*“.

4.1 Doporučení iniciální netransplantační léčbu – monoterapie melfalanem

- Melfalan s nebo bez prednisonem je možno použít pro iniciální léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být $> 1 \cdot 10^9/l$ a počet trombocytů $> 75 \cdot 10^9/l$. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxicita (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató, (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutno očekávat výraznější myelosupresivní účinek. Proto je vhodné zhodnotit míru myelosuprese při první aplikaci a dle ní upravit další dávku.
- Průkaz přínosu steroidů ve standardních dávkách je sporný. Je proto vhodné prednison vypustit u pacientů s nebezpečím závažných nežádoucích účinků glukokortikoidů (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Monoterapie melfalanem není vhodná pro pacienty s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

4.2 Doporučení pro iniciální netransplantační léčbu – monoterapie cyklofosfamidem

- Cyklofosfamid je vhodný pro pacienty, kteří by byli směřováni k léčbě melfalanem a prednisonem, ale jejichž počet neutrofilů nebo trombocytů je pod hladinou výše uvedenou (stupeň doporučení A, úroveň průkazu 1b)
- Je doporučeno podávat cyklofosfamid jedenkrát týdně v dávkách 500–800 mg i.v. 1x týdně. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Alternativou pro pacienty s rizikem agresivnější léčby je aplikace cyklofosfamidu denně v dávce 50 – 150 mg p.o.
- Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plató a pak ukončena.
- Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidu pacientům s renální insuficiencí.
- Monoterapie cyklofosfamidem ve výše uvedených dávkách není vhodná pro pacienty s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

4.3 Doporučení pro iniciální netransplantační léčbu – polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením alkylačních cytostatik

- Kombinovaná chemoterapie přináší jednoznačný prospěch z hlediska rychlosti nástupu účinku či účinku u nemocných s agresivní nemocí, nepřináší však jednoznačný prospěch před monoterapií melfalanem a prednisonem z hlediska délky přežití (úroveň důkazu 1a). Je vhodné ji použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pokud je v plánu použít polychemoterapeutický režim, doporučuje se standardní polychemoterapeutický režim ověřený v citovaných studiích (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Možný přínos polychemoterapie musí vždy převážit její nežádoucí účinky obzvláště u pacientů nad 65 let.
- Léčba se má ukončit až 3 měsíce po dosažení fáze plató (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).

- Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renálním poškozením.

4.4 Doporučení iniciální netransplantační léčbu - režim VAD a jemu podobné (VID)

- Režim VAD a jemu podobné postupy jsou doporučovány pro indukční chemoterapii před sběrem kmenových krvetvorných buněk pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- VAD je vhodným režimem pro pacienty s renálním selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle zabrzdit aktivitu nemoci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).

4.5 Doporučení iniciální netransplantační léčbu - vysoké dávky dexametazonu nebo jiných glukokortikoidů

- Vysokodávkovaný dexametazon je doporučován pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je cytostatická léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií, nebo u pacientů vyžadujících extenzivní místní radioterapii. (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IVa).
- Tato léčba je také vhodná pro pacienty s renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

5 Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku < 65 let (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Pacienti ve věku 65 – 70 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup (Badros, 1999, Sirohi, 2000), ale pro tuto věkovou skupinu zatím chybí průkaz lepšího efektu této léčby ve srovnání se standardní chemoterapií.
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvažena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta. Pokud lze, měla by být vysokodávkovaná chemoterapie této skupině pacientů podávána v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Není žádných klinických údajů, které by doporučovaly podávat tuto léčbu pacientům starším 70 let, pro něž melfalan a prednison zůstává standardní chemoterapií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m², bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- 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 měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

6 Doporučení pro alogenní transplantaci

- Konvenční alogenní transplantace je jen vzácně doporučována v rámci primární léčebné strategie, neboť rizika s ní spojená jsou stále poměrně vysoká ve srovnání s jejím přínosem. Použití alogenní transplantace lze zvážit u mladých nemocných, obzvláště, pokud mají HLA shodného, CMV negativního sourozence stejného pohlaví. Pacient však musí být v diskuzi plně obeznámen s riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Infuze lymfocytů od dárce alogenní krevní tkáně by se měla vždy zvážit v případě relapsu nebo perzistující nemoci po alogenní transplantaci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb). Tato léčba by se měla převážně provádět v rámci klinických studií.
- Transplantace krvetvorné tkáně by měla být prováděna v centrech akreditovaných organizací EBMT s dostatečnou zkušeností v těchto postupech. Data z těchto center by měla být prospektivně převáděna do mezinárodní databáze EBMT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV)
- Nemyeloablativní alogenní přístup je v současnosti považován za experimentální a měl by být proto prováděn v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

7 Doporučení pro podávání interferonu alfa

Interferonová terapie není indikována během indukční fáze (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Interferon je účinný, pokud se podává jako udržovací léčba během plató fáze po klasické nebo vysokodávkovaná chemoterapii (úroveň průkazu Ia) ale s nepříznivým přepočtem na takzvaný „quality adjusted life year“.
- Není dostatek údajů pro doporučení vhodné délky udržovací terapie.
- Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky interferonu alfa, které snižují kvalitu života pacienta, je nutné velice pečlivě zvažovat, zda dále pokračovat v podávání interferonu, nebo tuto udržovací léčbu raději ukončit. Lékař musí neustále při této udržovací léčbě přemýšlet nad tím, co je pro pacienta skutečně větším přínosem (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).

8 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou mnohočetného myelomu, nezávisle na tom, zda jsou nebo nejsou známky osteolytického poškození skeletu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy clodronatu, parenterální formy pamidronatu, případně zolendronatu. Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakékoliv 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). Pamidronat (Aredia) se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib). Nejnovější alternativou účinnou stejně jako pamidronat je zolendronat. Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.
- Etidronat by neměl být podáván (Grade A doporučení, úroveň průkazu Ib).
- Opatrnost je nutná při středním a závažném selhání ledvin.

9 Doporučení pro léčbu primární refrakterní, nebo relabující nemoci

- Nejvhodnější léčebný postup pro léčbu relapsu musí být stanoven na individuálním základě a zohledňovat délku intervalu do relapsu, věk pacienta, předchozí léčbu a další klinicky významné okolnosti.
- Pacientům, u nichž dojde k relapsu po dostatečně dlouhém trvání remise, je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim (viz přehled uvedený výše) s cílem docílit další remise (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pokud je to možné, je vhodné léčit nemocné s relabující chorobou v rámci klinické studie. Zařazení do výzkumné klinické studie může pacientovi přinést prospěch z nových testovaných léků (ale také nemusí). Mimoto je zařazení do klinické studie spojeno obvykle s intenzivnějším sledováním nemocného, což může také znamenat drobné plus pro nemocného.
- Zásadním požadavkem pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpůrná léčba.

10 Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim VAD nebo samotný dexametazon (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

11 Doporučení pro komunikaci s pacienty

- Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sděluje pacientovi ošetřující lékař v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním. Nejistota obvykle stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více nežli poznání nepříznivé skutečnosti. Diagnózu sděluje pacientovi v klidném a nerušeném prostředí, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry.
- Pacientům a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim všechny jejich otázky a to obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.
- Po ukončení podávání informací se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je psaná tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám informačních služeb.
- Pacienti by měli být informováni o jménech hlavních odborníků týmu, který se o pacienta stará.
- Plán léčby je nutno sdělit pacientovi pro něj pochopitelným způsobem a musí být stručně zapsán v dokumentaci pacienta tak, aby ostatní lékaři z dokumentace pochopili tento plán.
- Pacienti by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na, pro ně vhodné stránky.
- Pacientovi by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

Doplňěk – tabulky kritérií

1 Mnohočetný myelom – kritéria

Tabulka 1.1

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.	

Tabulka 1.2

Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle *International Myeloma Working Group*, 2003

Pro diagnózu mnohočetného myelomu je nutno splnit všechna tři kritéria:

- Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je > 10 % a (nebo) biopsie kostní dřene prokázala plasmocytom.
- Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči
- Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem:
 - (**C** - *calcium*) zvýšená hladina kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit
 - (**R** - *renal*) Renální insuficience s kreatininem nad 176,8 mmol/l (2 mg/l)
 - (**A** - *anemia*) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy
 - (**B** - *bone*) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza

Poznámka:

tato kritéria identifikují stádium IB, II a III A i B dle Durieho Salmona. Stádium IA je těmito kritérii řazeno do doutnajícího či indolentního myelomu

Četné jiné typy orgánového poškození se výjimečně mohou objevit a představovat tak indikaci k léčbě. V případě, že je prokázána souvislost s mnohočetným myelomem (gamapatií), vedou také ke stanovení diagnózy mnohočetného myelomu. (mg/dcl x 88,4 = umol/l kreatininu)

Tabulka 1.3

Výsledky zásadní pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a diferenciální diagnostika dalších gamapatií

Datum	Typ vyšetření	Výsledek vyšetření	Splněná kritéria		
			velké	malé	Žádné
	Myelogram, počet plazmocytů				
	Histol.z ložiska ve tkáni				
	Histologie kostní dřeně (trepanobiopsie.)				
	M imunoglobulin typu:				
	Kvantita M-Ig v séru				
	Kvantita M-Ig v moči				
	Koncentrace polyklonálního Ig (kvant. vyš. imunoglobulinů)	IgG.....IgM.....IgA			
	RTG vyšetření (0 = žádné ložisko, 1 = no ložisko, 2 = dvě ložiska, 3 = tři ložiska, 4 = více než 3 ložiska) nebo osteoporóza	lebka			
		C+Th L			
		humery femory			
		jiné			
Součet malých a velkých kritérií					
1) Pomocná vyš. MR Th L páteře či MR. (CT) bolestivé kosti:					
2) Pomocné vyš. kostní denzitometrie:					
Pokud je stanovena dg. MM nebo solitárního plazmocytomu, pokračuje vyš. s cílem stanovit klinické stadium nemoci. Pokud není splněna dg. mnohočetného myelomu, pokračují vyš.s cílem potvrdit či vyloučit jinou maligní lymfoproliferaci, po jejím vyloučení lze zvažovat dg. monoklon. gamapatie nejasného významu, viz její kritéria.					
	Flowcytometrie (imunofenotypizace) krve a kostní dřeně				
	periferní uzliny				
	CT mediastinálních a břišních uzlin				
	histologie zvětšené uzliny				
	vyš.amyloidu či depozit M-Ig v poškozeném orgánu				
Při negativitě těchto vyšetření zkonfrontovat nálezy s kritérii pro benigní monoklonální gamapatii, případně zvážit přítomnost jiné nemoci asociované s monoklonální gamapatií,					
Diagnóza a datum stanovení:					

Možné diagnózy: sekreční MM typu..., solitární kostní či mimokostní plazmocytom, nesekreční MM, doutnající MM, MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance, jiná maligní B lymfoproliferace (či zcela jiná choroba)

Tabulka 1.4

Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (1975) a z toho plynoucí indikace k zahájení léčby

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: 1. koncentrace hemoglobinu > 100 g/l 2. koncentrace Ca do 3 mmol/l 3. normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu 4. relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, 5. c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	ano - ne
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: 1. koncentrace hemoglobinu < 85 g/l 2. zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l 3. více než 3 osteolytická ložiska 4. vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, 5. c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
Subklasifikace: A - kreatinin do 2 mg/ml ...176,8 umol/l (2 mg%) B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml = 176,8 umol/l		
Indikace k léčbě je ve II. a III. stadiu. V I. klin. stadiu je možno léčbu zvážit v přítomnosti 2 ze 3 níže uvedených negativních prognostických faktorů, nebo pokud je u pac. s MM sice jen jedno velké lytické ložisko, avšak dělá problémy, např. již způsobilo patologickou frakturu. Hodnotíme jako klin. stadium I s patol. frakturou. Zahájení léčby je možné v klin. stadiu I i při jiných zřejmých důvodech.		
1.	Koncentrace hemoglobinu pod 120 g/l	ano - ne
2.	Koncentrace M-IgG > 30 g/l anebo koncentrace M-IgA > 25 g/l	ano - ne
3.	Počet plazmocytů v kostní dřeni > 25 %	ano - ne
Případný pozitivní nález na NMR páteře při negativním rtg skeletu posunuje pacienta do vyššího stadia, které označujeme jako II (MR) nebo III (MR)		Klinické stadium:

Tabulka 1.5

Nepříznivé prognostické faktory dle *International Myeloma Working Group, 2003*

Klinické	Rutiní laboratorní testy	Spiciální testy
<ul style="list-style-type: none"> • vyšší věk • horší performace status 	<ul style="list-style-type: none"> • vyšší beta-2 mikroglobulin • nízký albumin • vyšší kreatinin • vyšší LD • vyšší CRP • nižší konc.hemoglobin • nižší počet trombocytů 	<ul style="list-style-type: none"> • vyšší labeling index • nepříznivá morfolgie plazmocytů • cytogenetické abnormality • (klasická cytogenetika +FISH + microarray) • extramedulární propagace (PET a jiné metody dokumentace)

2. Monoklonální gamapatie nejistého významu

Tabulka 2.1 Kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (Malpas, Bersagel, Kyle 1995)

1. Koncentrace M-IgG v séru < 35 g/l
M-IgA v séru < 20 g/l
2. Exkrece lehkých řetězců močí za 24 hodin < 1 g
3. Počet plazmocytů v kostní dřeni < 10 %

Pro stanovení jasné diagnózy monoklonální gamapatie nejasného významu musí být splněny výše uvedené tři podmínky a dále nesmí být přítomny kostní projevy (osteolytická ložiska), jakékoliv další symptomy maligní lymfoproliferace, nesmí dojít k poškození ledvin lehkými řetězci a musí být normokalcemie.

Tabulka 2.2

Diagnostická kritéria monoklonálního gamapatie nejistého významu (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*) dle *International Myeloma Working Group*, 2003

Je nutno splnit všechna následující kritéria:

1. Koncentrace monoklonálního Ig typu IgG je pod 35 g/l, IgA pod 20 g/l a (nebo) je přítomný monoklonální imunoglobulin v moči < 1g/l
2. Počet monoklonálních plazmatických buněk je do 10%
3. Je normální plazmatické kalcium, hemoglobin a kreatinin
4. Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a (nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita.
5. Nejsou přítomny známky amyloidózy nebo light chain deposition disease

3 Doutnající a indolentní myelom

Tabulka 3 Kritéria doutnajícího a indolentního myelomu dle *International Myeloma Working Group*, 2003

1. Monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči
2. Monoklonální plazmatické buňky v aspirátu nebo biopsii kostní dřene
3. Nejsou splněna kritéria mnohočetného myelomu, MGUS nebo solitárního plazmocytomu
4. Poznámka: tato kritéria se shodují se stadiem IA dle klasického Durieho a Salomonova klasifikačního systému

4 Solitární plazmocytom

Tabulka 4.1 Kritéria solitárního plazmocyтому kosti (Ganjoo, R. K., Malpas, J. S., 1995)

a) Před provedením léčby	b/ Po léčbě, retrospektivní kritéria
na rentgenovém snímku celého skeletu patrné jen jedno ložisko	vymizení monoklonálního imunoglobulinu po lokální léčbě (exstirpaci a ozáření)
histologicky prokázaný plazmocytom z osteolytického ložiska	
normální myelogram, plazmocytů < 5 %	
Nepřítomná anémie a hyperkalcemie a nepoškozené funkce ledvin	normální anebo jen nepatrně snížené koncentrace
nepřítomnost monoklonálního imunoglobulinu anebo koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG do 35 g/l, IgA do 20 g/l a vylučování Bence-Jonesovy bílkoviny menší než 1 g za 24 hodin.	polyklonálních imunoglobulinů před operací a ozáření a jejich následná normalizace

Tabulka 4.2

Diagnostická kritéria solitárního plazmocyтому kosti dle *International Myeloma Working Group*, 2003

<ol style="list-style-type: none"> 1. Biopticky prokázán solitární monoklonální plazmocytom kosti. Rentgen skeletu, MR, a (nebo) PET nesmí prokazovat další ložiska. Primární solitární ložisko může být asociované s přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru nebo v krvi 2. Kostní dřen obsahuje méně než 10 % monoklonálních plazmatických buněk 3. Není přítomna dysfunkce orgánů či tkáň způsobená myelomem

Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

1 Metodické postupy tvorby doporučení

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

1. Studium léčebných doporučení pro mnohočetný myelom vytvořených jinými zahraničními odbornými společnostmi. Z formálního hlediska se nám nejlépe edukačně formulovaný jevílo doporučení Britské hematologické společnosti, které jsme si vybrali za vzor. Tato forma (stejně jako NCCN guidelines) obsahuje vždy stručný všech informací k určité otázce po nichž následuje doporučení z těchto informací vyvozené.
2. 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, pak získat kompletní texty těchto dokumentů, podrobně je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.
3. Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v soulase s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.
4. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších medicínských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.
5. Návrh doporučení byl předložen k diskusi členům České myelomové skupiny v září 2002 a zveřejněn v suplementu časopisu Klinická onkologie. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny (reakce na připomínky k této první prezentaci).
6. Písemná verze tohoto doporučení byla předložena účastníkům Olomouckých hematologických dní, 2003 a výboru České hematologické společnosti k diskusi.
7. Léčebné doporučení bylo projednáno a schváleno na výborové schůzi České hematologické společnosti dne 4. 6. 2003.
8. První přepracování je plánováno na rok 2005.
9. Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách „České myelomové skupiny“

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 několika kategorií, které uvádí tabulka 5. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení.

Podrobné chemoterapeutické protokoly a dávkování cytostatik dokument neuvádí, neboť tyto podrobnosti by přesahovaly jeho zamýšlený rozsah. Léčebná schémata jsou publikována v citované literatuře a vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra.

2 Epidemiologie a incidence

Mnohočetný myelom je plazmocelulární maligní choroba, její incidence činí ve ČR 4/100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 60–65 let. Méně než 2 % všech pacientů je ve věku do 40 let. Vyšší incidence této nemoci je v afro-karibské skupině obyvatel než u populace kavkazské. Menšina případů mnohočetného myelomu vzniká transformací z monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of unknown*

(*undetermined*) *significance* - MGUS), v ostatních případech jde o nově rozpoznané (vzniklé) onemocnění.

Tabulka 5

Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnicích (*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 II. fáze a takzvaných „ <i>case control study</i> “.
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 „ <i>in extenso</i> “.
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.

3 Klinické projevy, příznaky a základní vyšetření pro potvrzení této choroby

Nejčastější projevy nemoci

Jednotliví pacienti s mnohočetným myelomem se od sebe výrazně odlišují příznaky nemoci. V době stanovení diagnózy obvykle přicházejí s některým ze čtyř hlavních projevů nemoci:

1. s bolestmi kostí
2. s často se opakujícími a (nebo) dlouhodobými infekcemi
3. s anémií
4. s poškozením funkce ledvin.

U jednotlivého pacienta je možné zjistit buď pouze jeden, nebo více příznaků současně. Někteří nemocní jsou dlouho bez projevů nemoci a diagnóza je nezřídka odhalena při náhodném vyšetření krve nebo rentgenovém vyšetření indikovaném z jiného důvodu. Mnohočetný myelom se může projevovat dalšími, méně obvyklými příznaky, které jsou podrobně popsány v odborné literatuře (kožní, koagulační a jiná).

Příznaky a nálezy, které jsou indikací k odeslání nemocného ke specializovanému lékaři:

1. Příznaky destrukce kostí:

- déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením tělesné výšky
 - osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen
 - symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů.
2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:
 - opakované, nebo dlouhodobé infekce
 - anémie, typicky normochromní, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií.
 3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.
 4. Zhoršená funkce ledvin.
 5. Hyperkalcemie.

Vyšetření prováděná v rámci primární péče (u praktického nebo obvodního lékaře), která mohou vést k podezření na mnohočetný myelom:

- sedimentace erytrocytů, pokud ale lékař pojme podezření na hyperviskózní syndrom a pošle krev do té laboratoře, kde viskozitu běžně vyšetřují, může vyšší hodnota viskozity vzbudit podezření na mnohočetný myelom
- kompletní krevní obraz
- sérová hladina urey, kreatininu a elektrolytů včetně kalcia
- elektroforéza bílkovin séra
- kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru
- vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesovy bílkoviny) metodou imunofixace
- standardní rentgenové vyšetření kostí, především axiálního skeletu
- vyšetření magnetickou rezonancí či CT při nejasném rtg nálezu nebo při podezření na mimokostní progresi
- radionuklidové vyšetření pomocí pyrofosfátu technicia není pro stanovení této diagnózy obvykle přínosné, na rozdíl od toho je však přínosné vyšetření pomocí MIBI a také PET zobrazení, které může postihnout i mimokostní expanzi.

4 Optimální organizace léčby pacienta s mnohočetným myelomem – definice centra, které může tyto pacienty léčit

Vedení léčby by měl zajišťovat hematolog nebo onkolog. Účinná a vysoce odborná léčba této choroby vyžaduje spolupráci lékařů mnoha specializací, neboli multidisciplinární tým, jehož členové znají všechny problémy spojené s léčbou této nemoci.

Centrum, které se zabývá léčbou této choroby, musí mít dohodnutou spolupráci s dalšími obory a specialisty v rámci vlastní nebo sousední nemocnice, které uvádíme v následujícím výčtu:

- lůžkové zařízení erudované v řešení komplikací způsobených jak samotnou nemocí, tak jejich léčby (febrilní neutropenie apod).
- hematologická/onkologická sestra
- klinická patologie hodnotící nejen excise tkáně, ale i biopsie kostní dřeně
- radiodiagnostika
- lékárna vydávající cytostatika
- hemodialyzační jednotka, schopná nabídnou akutní hemodialýzu
- radioterapie
- neurochirurgie,
- ortopedie,
- akreditované transplantační centrum,
- rehabilitace

Dále považujeme za vhodné, aby toto centrum také mělo:

- písemné informace o nemoci pro pacienta a informace o vhodných internetových zdrojích informace pro nemocné a jejich rodiny.

5 Vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy

Pacienti s mnohočetným myelomem mívají, jak již bylo dříve řečeno, typické příznaky: bolesti kostí, zhoršení funkce ledvin, anémii, případně časté infekce.

Na myelom je však rovněž nutno pomyslet u pacientů s neočekávanou či novou bolestí v zádech, při snižování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy, nebo také při opakovaných infekcích. Asymptomatictí nemocní mohou být náhodně odhaleni při rutinním laboratorním vyšetření prováděném z jiných důvodů. Při podezření na mnohočetný myelom jsou indikována následující vyšetření, prováděná v akreditovaných laboratořích:

- kompletní krevní obraz
- urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P
- albumin v séru
- celková bílkovina v séru
- kyselina močová
- elektroforéza séra a zahuštěné moče následovaná provedením imunofixace
- imunofixaci je nutno provést vždy u pacientů, u nichž je podezření na tuto chorobu a elektroforéza je negativní
- kvantitativní stanovení monoklonálního imunoglobulinu
- kvantitativní stanovení lehkých řetězců v moči, buď v náhodném vzorku moče se vztahem na koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené ve vzorku moče sebraného přesně za 24 hodin
- kvantitativní vyšetření polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů,
- za perspektivně přínosnou metodu je považováno kvantitativní stanovení lehkých řetězců v séru senzitivní imunosejí. Tato metoda však není zatím běžně dostupná.
- kreatininová clearance (měřená nebo vypočítaná)
- viskozita plazmy
- standardní rentgenové vyšetření skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní a bederní páteře, lebky, hrudníku, pánve a femorů
- radionuklidové vyšetření technecium-pyrofosfátem není většinou přínosné
- magnetická rezonance je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejednoznačným výsledkem radiografického vyšetření
- počítačová tomografie není běžně indikována, je však přínosná pro zobrazení rozsahu extramedulárního šíření choroby
- PET je novou metodou, která umožňuje rozpoznat rentgenologicky nemá kostní ložiska i mimokostní propagace.
- Radioizotopové vyšetření MIBI se citlivostí blíží PET
- aspirát kostní dřene
- biopsie lopaty kosti kyčelní a vyšetřování klonality v histologickém vzorku (kappa nebo lambda restrikce) u diagnosticky hraničních stavů
- beta-2 mikroglobulin, LD a C-reaktivní protein jsou prognostickými znaky, při interpretaci beta-2 mikroglobulinu vhodno přihlížet k funkci ledvin.

Pokud je to možné, je vhodné odeslat vzorek kostní dřene k cytogenetickému vyšetření.

Ačkoliv rutinní cytogenetické vyšetření jen vzácně poskytuje přínosné diagnostické nebo prognostické informace, interfázová cytogenetika používající *in situ* hybridizaci (FISH) je schopna rozpoznat chromozomální abnormality u většiny nemocných. Nejčastější translokací je 14q a částečná delecce chromozomu 13. Kompletní, nebo parciální delecce chromozomu 13 je významným nezávislým nepříznivým prognostickým ukazatelem (Desikan 2000,

Konigsberg, 2000, Zojer, 2000, Facon, 2001). Zjištění cytogenetických abnormalit je proto velmi užitečným příspěvkem pro volbu optimálního typu léčby.

Diagnóza mnohočetného myelomu je obvykle potvrzena přítomností monoklonálního imunoglobulinu (starším výrazem paraproteinu) v séru a (nebo) v moči nebo osteolytickými ložisky spolu s více než 10 % plazmatických buněk v kostní dřeni. (*Greip, 1992*).

Monoklonální imunoglobulin může být rovněž přítomen u monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), AL-amyloidózy, u B-buněčných nehodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie) a také u systémových chorob pojiva a jiných chronických zánětlivých stavů.

Kritéria pro stanovení diagnózy

Celosvětově jsou stále používána kritéria diagnózy i klinických stadií dle Durieho a Salmona z roku 1975, která jsou standardně používána i v ČR a SR. Použití Ossermanových kritérií je doménou německy mluvících zemí. V roce 2003 byla navržena skupinou *International Myeloma Working Group*, modifikace těchto kritérií. Lze očekávat, že tato nová kritéria budou podrobena v odborném tisku diskuzi a budou ještě případně modifikována, podobně, jako když se objevil v odborném tisku v roce 1999 návrh WHO klasifikace hematologických chorob a po dvou letech diskuzí vyšla mírně modifikovaná definitivní knižní forma této klasifikace. V současnosti lze tedy použít pro diagnostiku jak kritérií starších, tak i kritérií novějších.

Kritéria pro rozlišení monoklonální gamapatie od mnohočetného myelomu demonstruje tabulka 3 a 4. I přes tato kritéria však často nelze rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapatii nejistého významu. Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu neuzavřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 3–6 měsíčních intervalech.

Ale i v případě, že je diagnóza uzavřena jako mnohočetný myelom, není to ještě automatickým signálem k zahájení léčby. Pro mnohočetný myelomu se již od roku 1975 používá Durieho a Salmonova klasifikace o 3 klinických stadiích. Začlenění pacientů do jednotlivých klinických stadií má pro ně prognostický i léčebný dopad.

U nemocných, u nichž vyšetření splňuje kritéria I.A stadia mnohočetného myelomu, není obvykle nutné okamžité zahájení léčby. Výjimkou (u nichž je vhodné zahájení léčby) jsou ti pacienti s nemocí v I. klinickém stadiu, kteří splňují například Faconova kritéria časné progresy.

Naopak u pacientů s nemocí v klinickém stadiu I, kteří jsou bez příznaků nemoci, nebo mají nevelké, stabilní postižení po dobu sledování, je choroba nazývána indolentním nebo též doutnajícím mnohočetným myelomem (*Greip, 1992, Malpas, 1998*).

Rozlišení mezi těmito dvěma termíny (indolentní a doutnající) byt bylo publikováno, nemá bezprostřední praktický význam z hlediska zásadní otázky: „léčit či neléčit?“

6 Indikace k zahájení léčby

Chemoterapie je indikována v případě symptomatické fáze mnohočetného myelomu (klinické stadium II a III dle Durieho a Salmona), naopak není obvykle indikována u pacientů s mnohočetným myelomem I A. klinického stadia a pochopitelně není již vůbec indikována u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu, nebo u pacientů s doutnající nebo indolentní formou mnohočetného myelomu.

Pacienti bez přítomnosti symptomů, s normální koncentrací hemoglobinu, kalcia a normální funkcí ledvin, bez osteolytických kostních ložisek (tedy pacienti klinického stadia I A) zůstávají i bez léčby stabilní po značně dlouhou dobu. Zahájení léčby u této skupiny pacientů bylo testováno dvěma prospektivními randomizovanými studiemi. Však v žádné z nich se časné zahájení léčby neukázalo prospěšným (*Hjorth, 1993, Riccardi, 2000*).

Studie, v níž byli pacienti bez příznaků nemoci dlouhodobě sledováni, prokázala, že pacienti, kteří jsou sice bez příznaků, ale mají radiologicky prokazatelné postižení kostí (nejméně jedno

lytické ložisko) mají vyšší pravděpodobnost časně progresu. Medián intervalu do progresu nemoci byl u těchto pacientů 8 měsíců (*Dimopoulos, 1993*).

Ve dvou studiích bylo prokázáno, že pacienti bez průkazu kostního poškození v rámci radiografického vyšetření, ale s abnormálním MR zobrazením skeletu, mají rovněž vyšší riziko časně progresu (*Weber, 1997, Mariette, 1999*). Prognostický význam abnormálního MR obrazu skeletu je však mnohem nižší, nežli prognostický význam abnormálního rentgenového snímku. Ve studii, kterou publikoval *Mariette /1999*), nebyl po 25 měsících sledování dosažen medián intervalu do progresu ani ve skupině s abnormálním MR nálezem a normálním radiografickým obrazem skeletu. Ve studii publikované *Weberem, 1997* měl abnormální MR nález rozlišovací schopnost pouze u pacientů s přítomností dalších nepříznivých prognostických faktorů (vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tvorba lehkých řetězců (Bence-Jonesova bílkovina) a dle některých, ale ne všech studií tvorba IgA typu monoklonálního imunoglobulinu. Nejčerstvější práce (*Bauer, 2002*) potvrzuje prognostický význam přítomnosti či nepřítomnosti MR nálezu na páteři a dále definuje celkem tři typy postižení. Pacienti se skvrnitým typem postižení typu pepře a soli (*inhomogenously patchy pattern – „salt and pepper“*) mají lepší prognózu než pacienti s fokálními nodulárními ložisky, obzvláště, pokud jejich počet přesáhl 10, zatímco pacienti s MR nálezem více než 10 nodulárních ložisek a/nebo jednoznačné difuzní infiltrace v MR obraze mají prognózu horší.

Doporučené indikace k zahájení léčby

- U pacientů bez osteolytických ložisek s doutnajícím nebo indolentním formou mnohočetného myelomu má být léčba odložena až do doby, kdy se objeví známky progresu nemoci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Tito nemocní by však měli být pečlivě monitorováni ve tříměsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu). Morfologické vyšetření kostní dřeně a radiografické zobrazení skeletu je třeba opakovat méně často než uvedená biochemická vyšetření. Indikace k opakovanému vyšetření kostní dřeně nebo k provedení kontrolních snímků skeletu se odvíjejí od případných nových příznaků nebo nálezů. Vyšetření kostní dřeně (případně radiografie skeletu) jsou také vhodné v případě jakéhokoliv podezření na progresi nemoci u typu oligosekrečních a nesekrečních typů mnohočetného myelomu anebo při podezření na progresi nedoprovázenou vzestupem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).
- U pacientů s radiologickým průkazem kostního postižení by měla být léčba zahájena okamžitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- MR vyšetření je přínosné u vybraných pacientů, například při nesouladu klinického nálezu a subjektivních potíží s radiografickým vyšetřením skeletu.

7 Základní opatření a podpurná léčba

Optimální podpurná léčba je podstatou a klíčovým bodem celého léčebného plánu. (schéma 2, tabulka 6). Pacient musí být vhodně informován o aktuální situaci, o potenciálních rizicích choroby a léčby a o nutnosti podpurné léčby i podpurných opatření. Tato jsou shrnuta v tabulce 3. Přes zřejmou nezbytnost podpurné léčby bylo z této oblasti publikováno málo vědeckých prací, takže většina doporučení pro vedení podpurné léčby jsou stupně C a úroveň důkazu IV.

Anémie

V době stanovení diagnózy mnohočetného myelomu mají dvě třetiny nemocných anémii. U pacientů s relabující nebo progredující chorobou je anémie ještě častější. Mírná až střední

anémie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anémie způsobená jak samotnou chorobou, tak její léčbou. 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 pomyslet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciativně diagnostická vyšetření.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu 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. Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě.

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

V posledních letech se zvyšuje počet randomizovaných kontrolovaných studií, prokazujících účinnost rekombinantního lidského erytropoetinu u řady maligních chorob včetně mnohočetného myelomu. Z nich vyplývá, že pravidelné dlouhodobé podávání erytropoetinu zvyšuje koncentraci hemoglobinu a snižuje počet nutných transfuzí i u pacientů bez poškození ledvin.

Pacienti s mnohočetným myelomem byli zahrnuti ve dvou velkých studiích, v nichž byla účinnost erytropoetinu vyhodnocována u > 2000 anémických pacientů, kteří měli nemyeloidní maligní chorobu a neměli poškozenou funkci ledvin (*Glaspy, 1997, Demetri, 1998*). V obou studiích vedla léčba erytropoetinem ke statisticky významnému zvýšení koncentrace hemoglobinu, snížení počtu podaných transfuzí a zlepšení kvality života ve srovnání se skupinami nemocných s placebem. Účinek erytropoetinu nezávisel na typu tumoru nebo na hloubce léčebné odpovědi na chemoterapii.

Osterborg (1996) prokázal vzestup koncentrace hemoglobinu a odstranění závislosti na transfuzích u 60 % pacientů léčených erytropoetinem, zatímco v kontrolní skupině dostávající placebo k tomuto zlepšení došlo jen u 24 % nemocných. Tato studie zahrnovala celkem 121 pacientů s mnohočetným myelomem nebo s ne Hodgkinským lymfomem.

Damacco (2001) prokázal u pacientů dostávajících erytropoetin také vzestup koncentrace hemoglobinu a pokles spotřeby erytrocytárních transfuzí. Koncentrace hemoglobinu se zvýšila v průměru o 18 g/l a jen 28 % pacientů potřebovalo transfuze během prvních tří měsíců léčby, zatímco v kontrolní skupině nedošlo k vzestupu průměrné koncentrace hemoglobinu a transfuze potřebovalo celkem 47 % pacientů. Tato dvojité slepé studie obsahovala 145 pacientů s mnohočetným myelomem.

Pravidelná aplikace erytropoetinu zvýšila koncentraci hemoglobinu a významně zlepšila kvalitu života v četných dalších studiích (*Glaspy, 1997, Demetri, 1998, Sammacco, 2001*).

V současnosti však neznáme zcela jednoznačné prognostické ukazatele, podle nichž by bylo možno spolehlivě předpovědět úspěch erytropoetinové léčby. Při odpovídajícím dávkování se zvýší po 4 týdnech léčby koncentrace hemoglobinu o > 10 g/l u > 80 % nemocných alepší se kvalita jejich života úměrně vzestupu koncentrace hemoglobinu (*Demetri, 1998*).

V roce 2003 nejsou k dispozici kvalitní hodnocení *typu cost - benefit analysis a cost-effectiveness analysis* jednotlivých způsobů léčby anémie u pacientů s mnohočetným myelomem. Vzhledem ke stoupajícím nákladům na transfuzní léčbu a při pohledu na rizika spojená s transfuzemi erytrocytů považují britští autoři za oprávněný léčebný test s erytropoetinem v délce 4–6 týdnů u všech nemocných se symptomatickou anémií.

Doporučení pro léčbu anémie

Léčebný test s erytropoetinem je na zvážení u všech nemocných se symptomatickou anémií (stupeň doporučení A úroveň průkazu 1b).

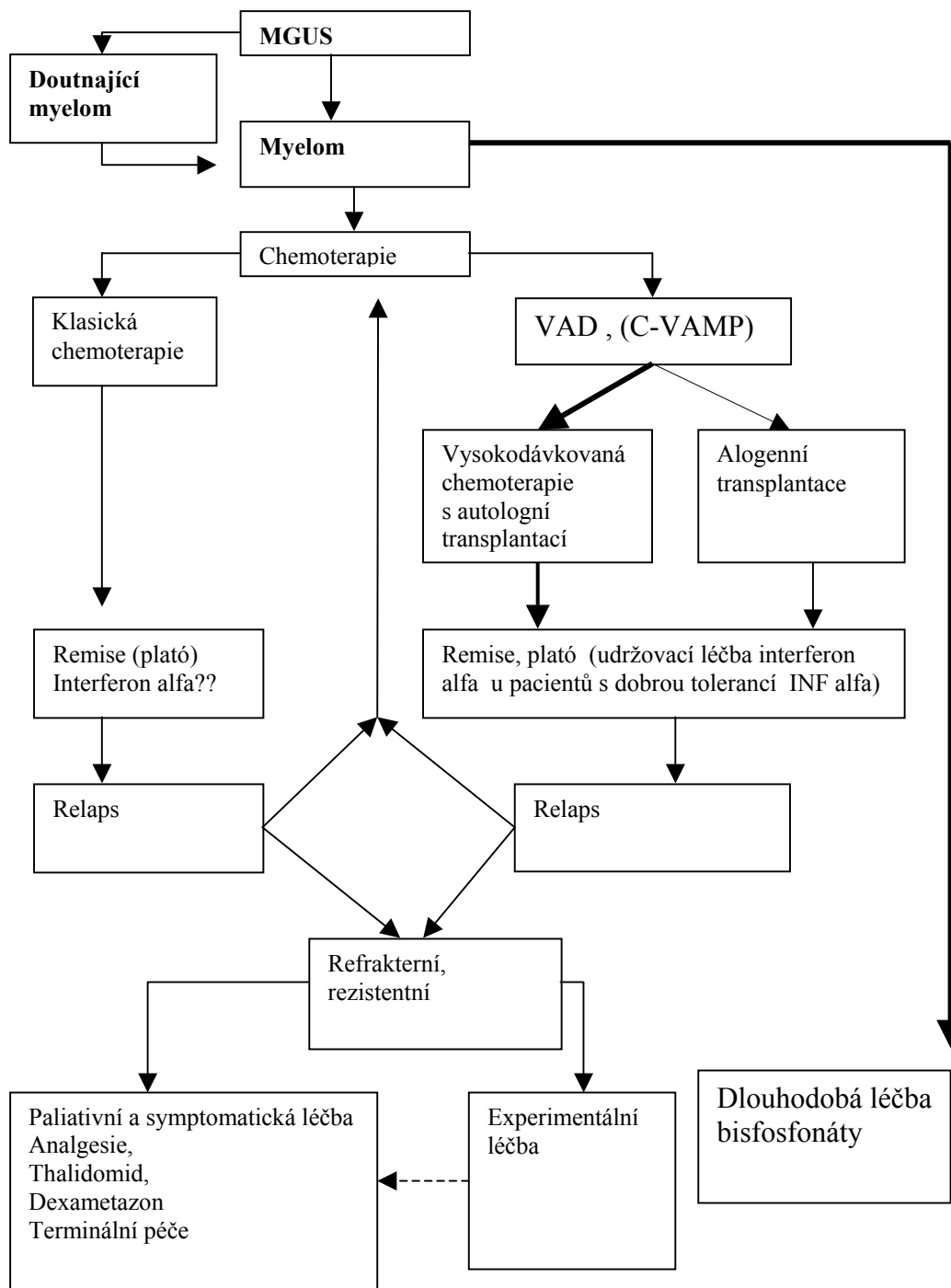
- Erytropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním, jak uvádí „*European best practice guidelines for management of anaemia in renal failure (Cameron, 1999)*“.

Tabulka 6
Obecné aspekty léčby pacientů s mnohočetným myelomem

Hydratace nutná k udržení funkce ledvin	Doporučuje se udržovat u všech pacientů dostatečný příjem tekutin, nejméně 3 litry denně a vyhnout se nefrotoickým lékům, pokud je to možné.
Hyperkalcemie	Rychlé nitrožilní doplnění tekutin ve formě iontových roztoků a následované nitrožilním podáním bisfosfonátů. Kličková diuretika nepřinášejí další zlepšení, pokud není pacient převodněn.
Bolesti kostí	<p>Analgetika Analgetika všeho druhu včetně opiátu a transdermálních forem fentanylu. Nesteroidní antiflogistika nejsou doporučována u pacientů s renální insuficiencí.</p> <p>Chemoterapie, radioterapie a bisfosfonáty Lokální radioterapie pomáhá zmírnit lokalizovanou bolest. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty je doporučována pro všechny nemocné s diagnózou mnohočetného myelomu. Ale i chemoterapie přispívá ke zmírnění bolestí.</p> <p>Ortopedické operační postupy Vnitřní fixace je používána k prevenci nebo k léčbě patologických fraktur. Radioterapii je vhodnější použít pooperačně, neboť zhojení je lepší, než když se použije předoperačně.</p> <p>Obecná opatření Je důležité udržovat mobilitu nemocného, neboť nehybnost zvyšuje ztrátu vápníku z kostí a riziko infekcí a rovněž také snižuje kvalitu života. Fyzioterapie a ortopedické pomůcky jsou přínosem.</p>
Hyperviskozita	U pacientů s příznaky hyperviskozity by se měla urgentně provést plazmaferéza. Izovolemická venesekce je alternativou pro případ, že není k dispozici krevní separátor.
Komprese míchy a míšních nervů	Tato komplikace vyžaduje akutní přijetí do nemocnice, akutní MR vyšetření, v případě kontraindikace akutní CT. Pokud kompresi způsobuje expanze maligní tkáně z obratle do kanálu, je vhodné okamžité podání dexametazonu a zahájení radioterapie. Lokální radioterapie je první léčebnou volbou, operační řešení nedosahuje v těchto případech lepších

	výsledků za předpokladu, že není instabilita páteře a není útlak míchy dislokovanými kostními úlomky frakturou změněného obratle. Tyto změny jsou indikací k akutní operaci.
Infekce	Závažné infekce vyžadují léčbu za hospitalizace a nitrožilní aplikaci antibiotik. Doporučuje se, aby pacienti absolvovali očkování proti chřipce u svých praktických lékařů. Na zvažení je také pneumokoková a hemofilová vakcína, i když nutno připustit, že neexistuje žádný důkaz účinnosti této vakcinace u pacientů s mnohočetným myelomem. Profylaktické podávání imunoglobulinů neprodlužuje délku celkového přežití, ale poskytuje určitou ochranu proti vážným infekcím a snižuje riziko opakovaných infekcí (<i>Chapel, 1994</i>). Profylaktické podání imunoglobulinů je doporučeno jen u pacientů s recidivujícími závažnými infekcemi.
Anémie	viz text
Psychologické problémy	Běžně se objevují deprese a úzkost. Doporučuje se zapojit do péče o pacienty psychology a psychiatry.

Schéma 1 Klinický průběh mnohočetného myelomu



8 Volba úvodní chemoterapie

V současnosti musí lékař a pacient volit mezi následujícími možnostmi:

- monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem, doplněná případně o prednison
- kombinovaná chemoterapie s dominantním postavením alkylačních cytostatik
- chemoterapeutické postupy s vysokou dávkou glukokortikoidu, obsahující dále antracyklin a případně vinkristin. Nejznámější režim z této skupiny je VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následující vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkované chemoterapie). Pokud je možnost zařadit pacienta do smysluplné a pro nemocného vhodné studie, může to být pro pacienta přínosem vzhledem k obvykle intenzivnějšímu léčení a sledování jeho nemoci než je běžné při standardní léčbě. Přínosem může být také začlenění nových perspektivních léků do léčebného procesu, které se ve standardní léčbě nepoužívají.

8.1 Melfalan s nebo bez prednisonu

Pokud se melfalan podává v dávce 6–8 mg/m² s prednisonem v dávce 40–60 mg/den po 4–7 dní ve 4–6 týdenních intervalech, tak koncentrace monoklonálního imunoglobulinu klesá na hodnoty < 50 % předléčebné koncentrace (kritérium parciální remise) přibližně u 50 % pacientů (*Alexanian, 1969, Mellstedt, 1977*). Léčebná odpověď (pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu) nastupuje pozvolna, maximální léčebné odpovědi je dosaženo až po několika měsících léčby. Kompletní remise bývá při této léčbě dosažena jen výjimečně. Většina pacientů se dostane do stabilní fáze zvané „plató“, která je definována stabilními koncentracemi monoklonálního imunoglobulinu, nezávislostí na transfuzích a minimálními příznaky nemoci. Tato „plató“ fáze trvá průměrně 18–24 měsíců, pak se obnovuje aktivita nemoci, neboli nemoc relabuje. Mediány délky přežití při této léčbě v jednotlivých studiích kolísají mezi 2–4 roky (*Bergsagel, 1995*). Pokračování podávání chemoterapie po dosažení fáze plató neprodlouží délku jejího trvání a neprodlužuje ani celkové přežití (*Belch, 1988*).

Ve studii, která testovala účinek prednisonu přidaného k melfalanu, bylo zjištěno, že prednison zvyšuje počet léčebných odpovědí (*Alexanian, 1969*), a proto je alkeran velmi často podáván společně s prednisonem. Naproti tomu výsledky další prospektivní studie srovnávající léčbu melfalanem *versus* melfalan s prednisonem jsou protichůdné. Ve dvou studiích *Medical Research Council* nebyl prokázán přínos prednisonu přidaného k melfalanu nebo ke kombinované chemoterapii ABCM (adriamycin, BCNU, cyklofosamid, melfalan) (*MRC, 1980, Olojohungbe, 1996*).

Melfalan je podáván po 4 dny, denní dávka se v jednotlivých studiích pohybuje od 7 do 12 mg/m². Intervaly mezi těmito cykly jsou 3–4 týdny. (*Myeloma Trialist Collaborative Group, 1998*).

Alternativní vyjádření dávky melfalanu používané nestorem myelomu, profesorem Kylllem a také německými autory je: „Celková dávka na jeden cyklus je 1–1,5 mg/kg rozdělená do 4 - 7 dnů a dále upravovaná dle hematologické tolerance.

Vstřebávání melfalanu se u jednotlivých pacientů velmi liší i při dodržení zásady podání léku minimálně 30 minut před snídaní, a proto bylo doporučeno dávku perorálního melfalanu postupně zvyšovat tak, aby mezi cykly chemoterapie docházelo ke znatelnému poklesu počtu bílých krvinek (k myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky (*Bergsagel, 1995*). Nicméně není zřejmé, zda toto individuální upravování (zvyšování) dávky při malém snížení počtu leukocytů mezi cykly chemoterapie je pro nemocné opravdu přínosem, neboť v další studii byly projevy hematologické toxicity

stejně jak u pacientů reagujících na léčbu, tak u pacientů nereagujících na léčbu (*Fernberg, 1990*).

Melfalan a prednison jsou obvykle dobře tolerovány, alopecie je při této léčbě vzácná. Podávání těchto léků provází maximálně mírná nevolnost. Léčebná odpověď nastupuje však při této léčbě pomalu, což je nevýhodou pro pacienty s agresivním typem choroby. Metaanalýza publikovaných klinických studií, srovnávajících léčbu melfalanem s prednisonem s výsledky polychemoterapeutických protokolů, neprokázala statisticky významný rozdíl v délce přežití mezi jednotlivými klasickými chemoterapeutickými postupy, rozdíl byl však v rychlosti nástupu léčebné odpovědi. Ten byl jednoznačně rychlejší u polychemoterapeutických protokolů, což je přínosem pro pacienty s agresivní formou choroby a pro pacienty trpící závažnými a nepříjemnými projevy této nemoci, neboť rychlost ústupu těchto příznaků souvisí s rychlostí nástupu léčebné odpovědi. Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit jejich následný sběr (*Tricot, 1995, Demirer, 1996, Clark 1998*).

Doporučení pro podávání melfalanu

Melfalan s nebo bez prednisonem je možno použít pro iniciální léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).

- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být $> 1.10^9/l$ a počet trombocytů $> 75.10^9/l$. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxicita (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató, (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutno očekávat výraznější myelosupresivní účinek. Proto je vhodné zhodnotit míru myelosuprese při první aplikaci a dle ní upravit další dávku.
- Průkaz přínosu steroidů ve standardních dávkách je sporný. Je proto vhodné prednison vypustit u pacientů s nebezpečím závažných nežádoucích účinků glukokortikoidů (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).

Monoterapie melfalanem ve výše uvedených dávkách není vhodná pro pacienty s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

8.2 Cyklofosfamid s nebo bez prednisonu

V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že cyklofosfamid dosahuje podobných výsledků jako melfalan, a to jak v počtu léčebných odpovědí tak i v délce přežití (*MRC, 1971, 1980*). Běžným režimem je opakované nitrožilní nebo perorální podávání cyklofosfamidů v týdenních intervalech s opakovanou jednorázovou perorální dávkou prednisonu podávanou vždy následující den po nitrožilní injekci. Zhodnocení účinnosti této léčby je možné nejméně až po 6–8 týdnech (*Brandes, 1987*). Podávání cyklofosfamidů jednou týdně je méně myelotoxické než léčba melfalanem, takže tento režim byl použit pro léčbu nemocných s cytopenií v rámci V. MRC protokolu (*MacLennan, 1992*). Nejsou však dostupné randomizované studie srovnávající aplikace cyklofosfamidů 1x týdně s léčbou melfalanem a prednisonem. Z klinických studií MRC IV a V se jeví, že oba tyto léčebné postupy mají stejný účinek. Nejsou také žádné studie hodnotící vliv přidání prednisonu k cyklofosfamidům.

Další, zde nezmíněnou alternativou pro pacienty s nízkými počty neutrofilů a trombocytů, je podávání cyklofosfamidů denně v dávce 100 mg spolu s prednisonem (10–20 mg) až do dosažení maximální léčebné odpovědi (*Weerdt, 2001.*)

Doporučení pro podávání cyklofosfamidů v monoterapii

- **Cyklofosfamid je vhodný pro pacienty, kteří by byli směřováni k léčbě melfalanem a prednisonem, ale jejichž počet neutrofilů nebo trombocytů je pod hladinou výše uvedenou (stupeň doporučení A, úroveň průkazu 1b)**
- **Je doporučeno podávat cyklofosfamid jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (500–800 mg i.v. 1x týdně). (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plató a pak ukončena.**
- **Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidů pacientům s renální insuficiencí.**

Monoterapie cyklofosfamidem ve výše uvedených dávkách není vhodná pro pacienty s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

8.3 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostaticích

V předchozích 50 letech byly testovány různé polychemoterapeutické režimy s cílem najít režim výrazně lepší než je „zlatý standard“ melfalan a prednison. Tyto režimy obvykle obsahují cyklofosfamid a melfalan a dále ještě minimálně jedno, nebo více dalších cytostatik (například vinkristin, adriamycin, prednison, BCNU nebo CCNU). Tyto léčebné postupy vyžadují nitrožilní podávání a častější návštěvy nemocnice. Jsou také více toxické, to znamená, že ve větší míře způsobují nevolnost, zvracení, alopecii, kardiotoxické projevy, infekce). A podobně jako samotný melfalan, mohou také zhoršit či znemožnit sběr kmenových hemopoetických buněk (*Tricot, 1995, Demirer, 1996, Clark, 1998*).

Bylo provedeno více než 20 randomizovaných studií, v nichž byly srovnávány výsledky polychemoterapeutických postupů s výsledky dosaženými perorálním podáváním melfalanu a prednisonu (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998*).

Polychemoterapeutické postupy dosahovaly v mnohých z těchto studií vyšší počet léčebných odpovědí nežli perorální léčba melfalanem a prednisonem, počet kompletních remisí se pohyboval kolem 10 %. Statisticky významné prodloužení přežití bylo dosaženo polychemoterapeutickými režimy jen ve dvou studiích. První z nich byla studie *South-West Oncology Group (SWOG)* používající polychemoterapie VMCP/VBAP versus melfalan a prednison (*Salmon, 1983*). Tento pozitivní výsledek ale nebyl potvrzen v další studii. (*Osterborg, 1989, Boccadoro, 1991*).

Druhým úspěšným byl polychemoterapeutický režim použitý v rámci MRC-V studie. Skupina pacientů léčená režimem ABCM měla statisticky významně ($p < 0,0001$) delší medián přežití (32 měsíců) než pacienti ve skupině léčené prednisonem a melfalanem, kde medián činil jen 24 měsíců (*MacLennan, 1992*).

Autoři metaanalýzy protokolů 6633 pacientů obsažených ve 27 randomizovaných studiích konstatovali, že polychemoterapie nemá za následek signifikantní prodloužení přežití jak v celé skupině analyzovaných pacientů, tak v jednotlivých prognostických podskupinách (úroveň důkazu 1a).

Je však pravda, že studie MRC-V nebyla začleněna do této metaanalýzy. Je nepravděpodobné, aby se účinnost chemoterapie ABCM zásadním způsobem lišila od účinnosti ostatních režimů (například VMCP/VBAP (*Kelly, 1998*)).

Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů s dominantním postavením alkylačních cytostatik

- **Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch před monoterapií melfalanem a prednisonem (úroveň důkazu 1a), ale je možné ji použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pokud je v plánu použít polychemoterapeutický režim, doporučuje se režim ABCM či jiný standardní polychemoterapeutický režim ověřený v citovaných studiích (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Možný přínos polychemoterapie musí vždy převážít její nežádoucí účinky obzvláště u pacientů nad 65 let.**
- **Léčba se má ukončit až 3 měsíce po dosažení fáze plató (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renálním poškozením.**

Poznámka

Domníváme se, že není vhodné stavět na roveň vedle sebe polychemoterapeutické režimy s monoterapií melfalanem, aniž by se podtrhlo, že rychlejší nástup účinku polychemoterapeutických režimů je spojen s rychlejším ústupem příznaků nemoci a tedy s rychlejším zlepšením kvality života. Ačkoliv metaanalýza neuvádí statisticky významné rozdíly v přežití, agresivnější léčebné postupy jednoznačně preferujeme u pacientů s příznaky hyperviskozity, s mnohočetnými bolestivými kostními ložisky, s kompresí míchy způsobenou extraoseálním růstem myelomových hmot, se zhoršováním funkce ledvin a dalšími nepříjemnými příznaky této nemoci. Domníváme se, že pro obnovení co nejlepší kvality života je u pacientů se závažnými příznaky nutno co nejrychleji potlačit aktivitu nemoci a tedy co nejrychleji přibrzdit poškozování těla pacienta touto chorobou. V současně probíhajících protokolech se sleduje nejen účinnost léčby, ale i její vliv na kvalitu života, aby se při stejné účinnosti mohla upřednostnit léčba mající za následek lepší kvalitu života. V dobách, kdy tyto studie probíhaly, však ještě nebylo sledování kvality života odpovídajícími dotazníky zavedeno. Na základně vlastních zkušeností doporučujeme proto polychemoterapeutické protokoly pro pacienty s četnými závažnými (a také nepříjemnými) příznaky nemoci, kteří jsou ale jinak ve stavu, kdy se dá předpokládat přiměřená tolerance těchto režimů. Perorální léčbu vyhrajujeme pro pacienty s nevelkými symptomy, obvykle staršími 70 let, u nichž předpokládáme, že výsledky agresivnější chemoterapie by nevyvážily komplikace touto léčbou způsobené.

8.4 Polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů - VAD a podobné režimy

Chemoterapeutický režim VAD obsahuje vinkristin, adriamycin a dexametazon. Cytostatika jsou podávána první 4 dny v kontinuální infuzi (*Barlogie, 1984*). U pacientů s nově diagnostikovanou chorobou dosahuje tato léčba 60 – 80 % léčebných odpovědí a počet kompletních remisí se pohybuje mezi 10–25 % (*Samson, 1989, Alexanian, 1990, Abrahamson, 1996*). Vysokého počtu léčebných odpovědí je touto léčbou dosahováno v relativně krátkém intervalu. Režim VAD nezpůsobuje závažné poškození kmenových krvetvorných buněk, což jej předurčuje pro léčebné postupy obsahující sběr kmenových hemopoetických buněk s následující vysokodávkovanou chemoterapií a autologní transplantací těchto buněk.

Režim VAD je také vhodný pro pacienty s renální insuficiencí, neboť není nefrotoxický a jeho toxicita se nezvyšuje při renálním selhání (*Aitchinson, 1990*). Nevýhodou tohoto režimu je nutnost centrálního katetru a vyšší výskyt nežádoucích účinků glukokortikoidů. Remise

však nejsou dlouhodobé a samotný režim VAD nedosahuje delšího mediánu přežití než jiné polychemoterapeutické režimy nebo dokonce léčba melfalanem a prednisonem.

V režimu VAMP a C-VAMP je vysoká dávka dexametazonu nahrazena nitrožilním podáním metylprednisolonu se snahou snížit nežádoucí účinky dexametazonu. Režim C-VAMP obsahuje navíc cyklofosfamid podávaný v týdenních intervalech. Randomizované studie srovnávající VAD, VAMP a C-VAMP nebyly nikdy provedeny. Počet léčebných odpovědí a kompletních remisí se však zdá být podobný (*Gore, 1989, Raje, 1997*).

V nerandomizované studii srovnávající VAMP a C-VAMP dosahoval režim C-VAMP vyšší počet kompletních remisí (24 %) ve srovnání s režimem VAMP (8 %). Autoři těchto studií se domnívají, že přidané alkylační cytostatikum, cyklofosfamid, více působí na nezralé proliferující myelomové buňky, zatímco adriamycin, vinkristin a metylprednisolon působí hlavně na vyzrálé myelomové elementy (*Raje, 1997*).

Počet kompletních remisí dosažených režimem VAD kolísá v různých nerandomizovaných studiích od 7 % do 28 % (*Samson, 1989, Abrahamsom, 1996*).

8.5 Perorální idarubicin a dexametazon

Zavedením perorální formy idarubicinu do rutinní praxe vedlo k sestavení režimů, v nichž byl adriamycin nahrazen idarubicinem (Zavedos). V režimu Z-Dex je Zavedos podáván po 4 dny spolu s vysokými dávkami dexametazonu. Ve studiích I / II fáze bylo touto terapií dosaženo léčebné odpovědi u 80 % pacientů a kompletní remise u 7 % (*Cook, 1996*). Interval nutný k dosažení maximální léčebné odpovědi se nelišil od režimu VAD. Sběr kmenových buněk nebyl touto léčbou poškozen (*Cook, 1997*). Zatím nejsou data o dlouhodobém efektu této léčby.

Na základě současných znalostí nelze rozhodnout, který z uvedených režimů je vhodnější.

Lze pouze konstatovat, že režim idarubicin + dexametazon je alternativou režimu VAD před sběrem kmenových krvetvorných buněk. Tento režim obchází rizika spojená s kanylací centrálních žil nutnou pro kontinuální aplikaci režimu VAD. Randomizované testování těchto dvou režimů je v běhu. Na rozdíl od režimu VAD je doporučována opatrnost u pacientů s renální insuficiencí.

Doporučení pro režim VAD a jemu podobné

- **Režim VAD a jemu podobné postupy jsou doporučovány pro indukční chemoterapii před sběrem kmenových krvetvorných buněk pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **VAD je vhodným režimem pro pacienty s renálním selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle zabrzdit aktivitu nemoci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**

Poznámka

Klasickou formou aplikace režimu VAD jsou kontinuální nitrožilní infuze do centrální žíly. K podání cytostatika v kontinuální infuzi vedla představa, že málo proliferující buňky budou více zasaženy čtyřdenní kontinuální plazmatickou hladinou cytostatika než krátkodobou byť vyšší hladinou téhož cytostatika. Bergsagel uváděl, že takto podané cytostatikum je více účinné než při bolusovém podávání. Po prvním publikovaném úspěchu tohoto režimu vznikly četné další studie potvrzující vysokou účinnost tohoto léčebného postupu.

Režim VAD však lze aplikovat i formou krátké, třicetiminutové infuze do periferní žíly bez většího rizika flebitidy. Účinnost čtyř krátkých infuzí nebyla a pravděpodobně již nikdy nebude srovnávána v prospektivní randomizované studii s kontinuální aplikací do centrální žíly. Adriamycin nelze podat do periferní žíly ve formě dlouhodobé či kontinuální infuze,

neboť v periferních žilách vyvolává kontinuální infuze pravidelně flebitidu a případně nekrózu.

Výsledky studie hodnotící účinnost režimu VAD podaného v krátkých infuzích v nerandomizované skupině se zásadně neliší od účinnosti režimu VAD podaného v kontinuálních infuzích.

Nevýhodou aplikace do periferní žíly je možné podráždění periferní žíly (proto musí jít o rychlou aplikaci a ne o pomalou) a nekrózy kůže i podkoží při paravenózním úniku, které vyžadují někdy dokonce ošetření plastickým chirurgem.

Idarubicin má nespornou výhodu v perorální aplikaci. V České republice je běžnější režim VID nebo CID (vinkristin nebo cyklofosamid a dále idarubicin, dexametazon) než režim Z-Dex. Srovnání režimu VID s režimem VAD bylo předneseno na sjezdu v Mnichově, 2002 (*German Myeloma Group*). V léčebném efektu nebylo statisticky významného rozdílu, režim VID však způsoboval podstatně vyšší myelotoxicitu. Proto se členové *German Myeloma Group* dohodli na snížení dávky v prvním cyklu o 2 mg/m² a původní, plnou dávku podávají jen pacientům s excelentní hematologickou tolerancí prvního redukovaného režimu VID.

8.6 Vysoké dávky dexametazonu

Dexametazon je neúčinnější komponentou režimu VAD. To vyplývá ze srovnání výsledků léčby rezistentních forem samotným dexametazonem, nebo režimem VAD (*Alexanian, 1986*). V nerandomizovaných studiích dosáhl dexametazon léčebné odpovědi u 43 % nově léčených nemocných (*Alexanian, 1992*). Nástup účinku byl rychlý a incidence vážných komplikací byla jen 4%, zatímco ve skupině s chemoterapií VAD byla 27 %. Pacienti s léčebnou odpovědí pak dostali udržovací léčbu interferonem alfa. Sledování těchto pacientů nebylo provedeno dosti důsledně pro přesné vyhodnocení, celkové přežití však bylo obdobné v obou skupinách. Podání samotného vysokodávkovaného dexametazonu v rámci úvodní terapie má výhodu v jednoduchosti, v nepřítomnosti myelotoxicity. Není nutná změna dávky při renální insuficienci a nástup léčebné odpovědi je poměrně rychlý. Doporučovaným schématem je podávání 40 mg dexametazonu 4 dny po sobě ve dvoutýdenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostaví léčebná odpověď a pak redukce na čtyřtýdenní intervaly.

Doporučení pro vysoké dávky dexametazonu

Vysokodávkovaný dexametazon je doporučován pro iniciační léčbu pacientů, u nichž je cytostatická léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií, nebo u pacientů vyžadujících extenzivní místní radioterapii. (stupeň doporučení C, úroveň důkazu Iva)

Tato léčba je také vhodná pro pacienty s renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Pacient by měl být informován o všech nežádoucích účincích dexametazonu, je vhodné, aby tyto byly uvedeny v písemné informaci, kterou pacient od lékaře obdrží.

Poznámka

Alternativou dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednisolonu (1000 – 1500 mg), viz přehled glukokortikoidových režimů uvedených v knize Adam a kol.: *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*, Masarykova univerzita, 1999.

9 Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

V posledním desetiletí se výrazně zvýšilo používání této léčebné alternativy s cílem prodloužit celkové přežití. Tato léčba obvykle obsahuje vysokou dávku melfalanu nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Testované vysokodávkované polychemoterapie

nebo kombinace s celotělovým ozářením nepřinesly lepší účinek z hlediska počtu léčebných odpovědí a délky přežití než vysoká dávka melfalanu, 200 mg/m². Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci (režimem VAD nebo podobnými režimy). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a podání leukocytárních růstových faktorů.

V četných studiích fáze II bylo prokázáno, že vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je účinná v různých fázích této nemoci (*Lokhorst, 1999, SanMiguel, 1999*). Pokud je tato léčba použita v první linii, tak počet kompletních remisí kolísá od 24 do 75 % a medián přežití při této léčbě dosahuje 4 – 5 let. Nejde však o kurativní léčebný postup, neboť nemoc relabuje u > 90 % pacientů. Mortalita spojená s vysokodávkovanou chemoterapií je obvykle menší než 5 %.

První hodnocení prospektivní randomizovaná studie, srovnávající standardní terapii s vysokodávkovanou chemoterapií zveřejnil *Attal (1996)*. Dvěstě pacientů mladších 60 let bylo randomizováno do dvou skupin. Po 5 letech od zahájení léčby bylo bez příznaků nemoci 28 % léčených vysokodávkovanou chemoterapií a jen 10 % léčených standardní chemoterapií. Po pěti letech bylo naživu 52 % pacientů po vysokodávkované chemoterapii a 12 % po klasické chemoterapii (p = 0.03).

Randomizovaná studie, srovnávající účinek transplantace provedené buď ihned po dosažení první remise, nebo až při prvním relapsu, neprokázala rozdíl v celkovém přežití. Prokázala však delší trvání první remise a tedy lepší kvalitu života pacientů při použití této léčebné modality ihned zpočátku léčby (*Ferland, 1998*).

Srovnání výsledků vysokodávkované chemoterapie s historickou kontrolní skupinou pacientů provedla *Nordic Myeloma Study Group*. Prokázala také lepší výsledky vysokodávkované chemoterapie. Medián přežití při klasické chemoterapii byl 44 měsíců, ale medián přežití při vysokodávkované chemoterapii nebyl v době publikace ještě dosažen, což znamená, že bude delší než 44 měsíců (*Lenhoff, 2000*), což je v souladu s přehledem dalších publikovaných údajů (*Johnson, 1998*). *Hodnocení prospektivních randomizovaných studií z roku 2003 uvádíme v tabulce č. 7*

Tabulka 7.

Výsledky prospektivních randomizovaných studií srovnávajících vysokodávkovanou chemoterapii s klasickou chemoterapií přednesené na *9th Multiple myeloma workshop, Salamanca, 2003..*

Výsledek	IMF 90, Harousseau, 2003, n = 200		Child, 2003, n = 401		Bladé, 2003, n = 216	
	transpl	klasická chemot.	transpl.	klasická chemot.	transp l.	klasická chemot.
CR			44,5 %	8,5 % (p < 0,001)	30 %	11 % (p = 0,002)
CR + VGPR	38 %	14 % (p < 0,001)				
PR			42,3 %	40,5 % (p < 0,001)		
medián EFS	28	18 (p < 0,01)			43	34 (ns)
medián OS	57	44 (p < 0,03)	54,1	42,3 (p = 0,04)	62	56 (ns)

Francouzská i anglická skupina prokázala statisticky významné prodloužení mediánu EFS (event free survival) i OS (overallsurvival), španělská studie má sice také delší medián EFS a OS při vysokodávkované chemoterapii, ale zřejmě díky nižšímu počtu pacientů se tyto výsledky nedostaly pásma statistické významnosti.

Většina center podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m^2) v monoterapii. Některá centra přidávají k chemoterapii i celotělové ozáření. Dostupné údaje však ukazují, že celotělové ozáření jen zvyšuje toxicitu léčby, ale nezlepšuje její výsledky (Lokhorst, 1999).

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m^2 melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m^2) vhodnou pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky. Po této nižší dávce obvykle nebývá mukozitida. V klinických studiích jsou nyní srovnávány režimy s opakovaným podáním této nižší dávky melfalanu (100 mg/m^2) ale ve 2 – 3 cyklech brzy po sobě s 1 - 2 standardními předtransplantačními režimy (melfalan 200 mg/m^2).

Čištění (purging) odseparovaných kmenových buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) snižují kontaminaci nádorovými buňkami. Tyto postupy jsou však nákladné a v současnosti nejsou žádné důkazy, že by tento „purging“ dosahoval lepších celkových výsledků (Morineau, 2000, Steward, 2001) zatímco riziko potransplantačních infekcí je po takto modifikované transplantaci zvýšené (Goldschmidt, 2000).

Průběžná analýza *French Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 94)* srovnávající jeden se dvěma cykly vysokodávkované chemoterapie konstatovala přínos tandemové transplantace. Pravděpodobnost bezpříznakového přežití dosahuje po 7 letech 20 % po tandemové transplantaci versus 10 % po jedné transplantaci. Pravděpodobnost celkového přežití 7 let po léčbě je po tandemové transplantaci 42 %, zatímco po jedné jen 20 %. V této prospektivní studii tedy tandemové transplantace prodlužuje přežití (Attal, 2000, 2003). Další francouzská studie, srovnávající jednu versus dvě transplantace však neprokázala žádný rozdíl v těchto léčebných postupech (Fermand, 2003).

V současnosti není tedy dosti klinických údajů, které by podporovaly provádění tandemové vysokodávkované chemoterapie mimo klinických studií. V posledních letech se ukazuje, že provedení druhé transplantace je obdobným přínosem, když se udělá v těsné návaznosti na první, nebo když se provede až v rámci léčby relapsu po první transplantaci.

Hodnocení nákladů a efektivity standardní a vysokodávkované chemoterapie na nerandomizovaném podkladě bylo provedeno ve Skandinávii (*Nordic Myeloma Study Group, Gulbrandsen, 2001*). Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací vedla ke statisticky významnému prodloužení přežití z 44 na 62 měsíců, se ziskem 1,2 na kvalitu přepočteného roku života (*quality-adjusted life year = QALY*). Náklady na *quality adjusted life year* byly stanoveny na 27 000 dolarů.

Podobná studie proběhla ve Velké Británii, která prokázala jen marginální přínos 0,7 roku *quality-adjusted life year*, což bylo spojeno se vzrůstem nákladů o 15 000 liber (Samson, 2001).

Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací

- **Vysokodávkovaná chemoterapie autologními transplantací by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku < 65 let (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Pacienti ve věku 65 – 70 let v dobrém celkovém stavu (*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup (Badros, 1999, Sirohi, 2000), ale pro tuto věkovou skupinu zatím chybí průkaz lepšího efektu této léčby ve srovnání se standardní chemoterapií.**
- **V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvažena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta. Pokud lze, měla by být vysokodávkovaná chemoterapie této skupině pacientů podávána v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Není žádných klinických údajů, které by doporučovaly podávat tuto léčbu pacientům starším 70 let, pro něž melfalan a prednison zůstává standardní chemoterapií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m², bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*purging*) nejsou přínosné a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).**
- **Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).**

10 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Význam alogenní transplantace pro pacienty s mnohočetným myelomem je sporný pro poměrně vysokou úmrtnost na komplikace alogenní transplantace a významný počet relapsů choroby po transplantaci. Transplantační mortalita je vyšší u mužů než u žen a dále stoupá, pokud se k alogenní transplantaci přikročí ne v rámci iniciální léčby, ale později v průběhu nemoci (*Gahrton, 1996*). Srovnání pacientů registrovaných organizací *European Bone Marrow Transplant - EBMT* ukázalo, že celkové přežití pacientů léčených alogenní transplantací bylo statisticky významně kratší než u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk (*Bjorkstrand, 1996*). Nejčerstvější údaje z EBMT však dokumentují pokles transplantační mortality. Časná mortalita se snížila z 38 % (před rokem 1994) na 21 % (v intervalu od roku 1994 do roku 2000) (*Gahrton, 2001*). Toto zlepšení pravděpodobně odráží lepší výběr pacientů a časně provedení alogenní transplantace. Pacienti, kteří jsou transplantováni v rámci iniciální léčby po dosažení remise indukční chemoterapií, mají 60% naději na dosažení kompletní remise a jedna třetina těchto pacientů se dostane do molekulární remise s velmi malým rizikem relapsu nemoci (*Corradini, 1999*). Potenciální přínos tohoto postupu může opravňovat podstoupení vyššího rizika u mladých nemocných, obzvláště u žen. Pacienti s relabující nebo perzistující chorobou po alogenní transplantaci mají naději, že podání lymfocytů od původního dárce kostní dřeně (*Donor Lymphocyte Infusion –DLI*) povede k léčebné odpovědi (*Lokhorst, 2000, MacKinnon, 2000, Salama, 2000, Kroger, 2001*).

Pokud je provedena transplantace krvetvorných buněk od nepříbuzného, HLA identického dárce, je transplantační mortalita vyšší než při použití krvetvorné tkáně od sourozence. Alogenní transplantace od nepříbuzného dárce by měla být stále považována za experimentální a měla by být prováděna jen v centrech akreditovaných na provádění alogenních transplantací od nepříbuzných dárců.

V posledních letech jsou používány nemyeloablativní alogenní postupy, zvané též „minialogenní“, které mají nižší toxicitu a transplantační mortalitu (*Graddock, 2000, Kottaridis, 2000, Badros, 2001, McSweeney, 2001*). Tyto postupy mohou zvýšit počet pacientů vhodných pro alogenní přístup. Doposud by však měly být považovány za experimentální a měly by být prováděny jen v akreditovaných transplantačních centrech.

Doporučení pro alogenní transplantaci

- **Konvenční alogenní transplantace je jen vzácně doporučována v rámci primární léčebné strategie, neboť rizika s ní spojená jsou stále poměrně vysoká ve srovnání s jejím přínosem. Použití alogenní transplantace lze zvážit u mladých nemocných, obzvláště, pokud mají HLA shodného, CMV negativního sourozence stejného pohlaví. Pacient však musí být v diskuzi plně obeznámen s riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Infuze lymfocytů od dárce alogenní krevní tkáně by se měla vždy zvážit v případě relapsu nebo perzistující nemoci po alogenní transplantaci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb). Tato léčba by se měla převážně provádět v rámci klinických studií.**

- **Transplantace krvetvorné tkáně by měla být prováděna v centrech akreditovaných organizací EBMT s dostatečnou zkušeností v těchto postupech. Data z těchto center by měla být prospektivně převáděna do mezinárodní databáze EBMT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV)**
- **Nemyeloablativní alogenní přístup je v současnosti považován za experimentální a měl by být proto prováděn v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Syngenní transplantace je výjimečně možná, vzhledem k minimálním nežádoucím účinkům ji lze považovat za vhodné bezpečné řešení.**

11 Interferon alfa

Interferony představují skupinu cytokinů produkovaných leukocyty, fibroblasty a T-lymfocyty, které mají antiproliferativní aktivitu namířenou proti virům a lidským nádorovým buňkám. Léčebný účinek interferonu alfa byl testován u pacientů s mnohočetným myelomem ve fázi indukční léčby, ve fázi plató, po vysokodávkovaná chemoterapii, v relapsu nemoci a v případech nemoci refrakterní na chemoterapii. Interferon byl používán jak v monoterapii, tak v rámci kombinované léčby. Většina studií používala rekombinantní interferon alfa. Mezi preparáty interferonu alfa-2a a alfa-2b nebyly prokázány klinicky významné rozdíly.

Indukční léčba interferonem alfa

Interferon alfa nemůže být doporučen pro monoterapii. Léčebné odpovědi jsou nižší než při jiných postupech (*Peest, 1996*).

Interferon alfa byl kombinován se standardní indukční chemoterapií ve větším počtu studií. Jednoznačný přínos této kombinace nebyl prokázán (*Cooper, 1993*), nebo byl sporný (*Avvisati, 1995*). V metaanalýze provedené skupinou *Myeloma Trialists' Collaborative Group, 2001* byla vyhodnocena individuální data od 2469 pacientů ze 12 studií, testujících přínos interferonu alfa pro indukční léčbu. Počet kompletních léčebných odpovědí 17 % versus 14 % ($P=0,08$) a kompletních + parciálních remisí 58 % versus 53 % ($P=0,01$) byl lehce vyšší ve skupinách s indukční léčbou doplněnou o interferon alfa. Medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 6 měsíců při použití interferonu alfa ($P=0,0003$), ale medián celkového přežití byl prodloužen jen o 2 měsíce a tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Jiná metaanalýza, které vycházela z publikovaných celkových dat a ne z individuálních dat jednotlivých pacientů, prokázala podobné výsledky, prodloužení bezpříznakového přežití o 5 měsíců a celkového přežití o 3 měsíce (*Fritz, Ludwig, 2000*).

Velká randomizovaná studie *Nordic Myeloma Group* neprokázala prodloužení přežití interferonovou léčbou podávanou v rámci indukční i udržovací léčby (*Wisloff, 1996*). Tato studie také prokázala statisticky významné snížení kvality života během prvního roku léčby interferonem alfa.

Udržovací léčba

Mnoho studií testovalo účinek interferonu alfa podávaného v rámci udržovací léčby po ukončení indukční chemoterapie (*Mandelli, 1990, Browman, 1995, Westin, 1995, Joshua, 1997, Drayson, 1998*) anebo po vysokodávkové chemoterapii (*Cunningham, 1998, Bjorkstrand, 2001*). V metaanalýze byly vyhodnoceny individuální údaje od 1543 pacientů zahrnutých do 12 klinických studií (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 2001*).

Bezpříznakové přežití bylo opět statisticky významně prodlouženo aplikací interferonu alfa ($P=0,00001$), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 6 měsíců a medián celkového přežití byl prodloužen o 7 měsíců.

Podobné výsledky byly získány v metaanalýze publikovaných dat (*Ludwig, 2000*), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 4 měsíce a medián celkového přežití o 7 měsíců.

V této studii dosahovaly náklady na interferonovou léčbu v přepočtu na hypotetické „prodloužení života o 1 rok (per 1 year gain) 18 115 dolarů.

Retrospektivní analýza typu „*case-control*“ z EBMT prokázala také statisticky významné prodloužení bezpříznakového i celkového přežití u pacientů s udržovací léčbou interferonem alfa ve srovnání s pacienty bez této udržovací léčby. Tyto údaje však nebyly získány na základě randomizace a je tedy možné zkreslení výběrem pacientů do obou skupin (*Bjorkstrand, 2001*).

Publikovaná data neukazují na statisticky významně lepší odpověď nebo delší přežití v žádné podskupině pacientů. Klinické studie obvykle dokumentují větší prodloužení intervalu bezpříznakového přežití než intervalu celkového přežití, z čehož by vyplývalo, že přežití po relapsu je u pacientů s předchozí udržovací léčbou interferonem alfa kratší než u pacientů bez udržovací léčby.

Dávky interferonu alfa se v jednotlivých studiích lišily, ale bylo prokázáno, že dávky vyšší než 3 miliony jednotek 3x týdně nepřinášely další prospěch. Nejsou žádné údaje o optimálním trvání udržovací léčby.

Relabující nemoc, nebo nemoc refrakterní na podanou léčbu

Interferon alfa má určitou aktivitu v případech primárně refrakterní nemoci nebo u relabující nemoci. Nicméně, počet léčebných odpovědí je malý a nejsou dostatečné klinické zkušenosti pro doporučení tohoto postupu.

Vedlejší účinky interferonu alfa

U většiny pacientů léčených interferonem alfa se objevují nežádoucí účinky této léčby. Asi u jedné třetiny pacientů se jedná o závažné nežádoucí účinky. *Flu-like* příznaky jsou běžné během několika hodin po aplikaci této látky a obvykle se vytráčí během 2 – 3 týdnů léčby. Tyto nežádoucí účinky reagují na paracetamol, který se má užívat vždy po podkožní aplikaci interferonu alfa. Celková slabost, deprese jsou známé účinky dlouhodobého podávání interferonu alfa a měly by vymizet po přerušení jeho podávání. Přibližně u 20 – 25 % pacientů se v průběhu léčby prokáže intolerance interferonu alfa.

Shrnutí uvedených informací o interferonu alfa

Interferon alfa má svoji roli v léčbě mnohočetného myelomu. Malé, ale statisticky významné prodloužení bezpříznakového a celkového přežití až o 6 měsíců bylo potvrzeno oběma metaanalýzami. Nejzřetelněji byl tento efekt pozorován u pacientů dostávajících interferon alfa v rámci udržovací léčby po klasické nebo vysokodávkované chemoterapii.

Dle publikovaných informací se zdá, že pouze u 5 – 10 % pacientů dochází k zásadnímu prodloužení života vlivem interferonu alfa (*Blade, Estere, 2000*). Potenciální přínos interferonu se musí vždy zvažovat spolu s jeho nežádoucími účinky a náklady.

Takzvaná „*cost utility analysis*“ uvádí náklady 50 000 – 100 000 dolarů na dosažení takzvaného „*quality-adjusted life year gained*“ (*Wisloff, 1999*).

Nejsou dostupné jednoznačné údaje umožňující identifikovat pacienty s pravděpodobným významným přínosem interferonu alfa, ani údaje umožňující definovat optimální dávku a délku léčby.

Doporučení pro podávání interferonu

- Interferonová terapie není indikována během indukční fáze (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Interferon je účinný, pokud se podává jako udržovací léčba během plató fáze po klasické nebo vysokodávkovaná chemoterapii (úroveň průkazu Ia) ale s nepříznivým přepočtem na takzvaný „*quality adjusted life year*“.
- Není dostatek údajů pro doporučení vhodné délky udržovací terapie.
- Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky interferonu alfa, které snižují kvalitu života pacienta, je nutné velice pečlivě zvažovat, zda dále pokračovat v podávání interferonu, nebo tuto udržovací léčbu raději ukončit. Lékař musí neustále při této udržovací léčbě přemýšlet nad tím, co je pro pacienta skutečně větším přínosem (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).

Lékař, podávající interferon alfa musí být obeznámen se všemi možnými, častými i vzácnými závažnými nežádoucími účinky interferonu alfa, neboť jedině ten lékař, který je zná, je může rozpoznat.

12 Bisfosfonáty

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbidity a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu a pamidronatu (*Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, Berenson, 1996, 1998, McCloskey, 1998*). Dlouhodobé podávání bisfosfonátů snižuje kostní morbiditu a zlepšuje kvalitu života, snižuje spotřebu analgetik a snižuje frekvenci analgetické radioterapie.

Srovnání účinku perorální formy klodronatu proti placebo bylo provedeno ve třech randomizovaných studiích.

Delmas (1982) první popsal zmenšení intenzity bolesti kostí a zpomalení progresu osteolytických ložisek.

V rámci finské studie byli pacienti randomizováni do skupiny dostávající klodronat v dávce 2400 mg denně nebo do skupiny dostávající placebo (*Lahtinen, 1992, Laakso, 1994*). Pod vlivem klodronatu poklesly veškeré biochemické ukazatele aktivity osteolýzy. Počet nových osteolytických ložisek se zmenšil o 50 %. V počtu vertebrálních a nevertebrálních fraktur však mezi oběma skupinami nebylo statisticky významného rozdílu.

V britské studii obsahující 536 pacientů však již byl prokázán účinek klodronatu i na tyto parametry. Počet vertebrálních a nevertebrálních fraktur byl ve skupině s klodronatem (1600 mg denně p.o.) statisticky významně nižší. Patologické fraktury obratlů vznikly během sledování jen u 38 % pacientů užívajících klodronat, zatímco ve skupině užívající placebo postihly 55 % nemocných ($P = 0,01$).

Patologické mimoobratlové fraktury postihly jen 6,8 % pacientů pravidelně užívajících klodronat, zatímco ve skupině užívající placebo postihly 13,2 % nemocných, ($P = 0,04$) (*McCloskey, 1998*).

Ve skupině nemocných pravidelně užívajících klodronat byl také nižší úbytek výšky těchto pacientů, byl snížen počet hyperkalcemických epizod a také intenzita analgetické léčby byla nižší.

Ve skupině nemocných s klodronatem byl po 24 měsících od zahájení léčby jednoznačně nižší počet pacientů, kteří udávali bolest páteře a jejich fyzická zdatnost byla vyšší než u pacientů bez klodronatu.

Analýza podskupin jak ve finské studii, tak v Britské studii jednoznačně prokázala, že klodronat měl přínos u pacientů, kteří při zahájení jeho podávání neměli výraznou osteolytickou aktivitu.

V anglické studii dokonce podskupina pacientů bez zjevných osteolytických ložisek při zahájení léčby vykazovala největší přínos klodronatu. Tento fakt podporuje zahájení léčby bisfosfonáty ihned v počátku této nemoci, kdy ještě osteolytické projevy nejsou zřetelné. Podobně účinný jako klodronat je také pamidronat (*Berenson, 1996 a 1998*). V této studii (392 pacientů) byli pacienti randomizováni do skupiny s pamidronatem (90 mg v i.v. infuzi 1x měsíčně) anebo s placebem. Ve studii se prokázalo, že léčba pamidronatem vede ke statisticky významnému snížení incidence bolesti kostí a ke snížení užívání analgetik. Dále bylo prokázáno, že pacienti léčení pamidronatem mají méně kostních příhod, a tedy že se v průběhu času a choroby jejich fyzická zdatnost (performance status) zhoršila méně než u pacientů s placebem.

Při analyzování podskupin této studie se prokázalo, že u pacientů dostávajících chemoterapii pro první relaps nemoci se vlivem podávání pamidronatu dokonce prodloužilo jejich přežití. V písemnictví nejsou doposud randomizované studie srovnávající různé dávky klodronatu nebo srovnávající klodronat s pamidronatem u mnohočetného myelomu. Perorální forma pamidronatu není účinná (*Brincker, 1998*).

Perorální etidronat není u pacientů s mnohočetným myelomem účinný a může způsobit demineralizaci (*Belch, 1991*). K dispozici nejsou žádné údaje o účinnosti perorálních forem jiných bisfosfonátů u mnohočetného myelomu.

Zolendronat je nový účinný preparát ze skupiny bisfosfonátů. Podává se nitrožilně v krátké desetiminutové infuzi, zatímco pamidronat se má podávat v devadesátiminutové infuzi. V současnosti je jeho účinnost vyhodnocována klinickými studiemi. Při léčbě hyperkalcemie způsobené maligní osteolýzou je zolendronat pravděpodobně účinnější než pamidronat (*Major, 2001*). Zatím je k dispozici jen jedna studie srovnávající účinek zolendronatu a pamidronatu u pacientů s mnohočetným myelomem anebo karcinomem prsu. Počet kostních příhod byl v obou skupinách stejný (*Berenson, 2001*).

Ekonomické hodnocení efektivity dlouhodobého podávání bisfosfonátů se v různých zemích liší. Ve Finsku podávání klodronatu nezvýšilo celkové náklady na léčbu. Náklady na klodronat byly vykompenzovány nižšími náklady na léčbu kostních komplikací a hyperkalcemických příhod, takže se nelišily náklady na léčbu pacientů dostávajících placebo nebo klodronat (*Laakso, 1994*).

Naproti tomu ve Velké Británii se celkové náklady na léčbu ve skupině dostávající klodronat zvýšily o 17 % proti celkovým nákladům na léčbu skupiny dostávající placebo (*Bruce, 1999*). Formální údaje o ovlivnění kvality života bisfosfonáty nejsou uváděny v žádné studii, ale průkazné snížení četnosti a intenzity kostních bolestí stejně jako kostních příhod jistě znamená, že tato léčba zlepšuje kvalitu života.

Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- **Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou mnohočetného myelomu, nezávisle na tom, zda jsou nebo nejsou známky osteolytického poškození skeletu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy clodronatu, parenterální formy pamidronatu, případně zolendronatu. Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakékoliv 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. Pamidronat (Aredia) se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Nejnovější alternativou účinnou stejně jako pamidronat je zolendronat. Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.**
- **Etidronat by neměl být podáván (Grade A doporučení, úroveň důkazu Ib).**
- **Opatrnost je nutná při středním a závažném selhání ledvin.**

Poznámka

- U ibandronatu zatím není ujasněná optimální dávka a intervaly pro dlouhodobé podávání. 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, kdy obecně stačí nižší účinnost než u maligní osteolýzy. Pro srovnání – dostatečný efekt při léčbě osteoporózy vykazovalo podávání 400 – 800 mg klodronatu denně, zatímco pro léčbu maligní osteolýzy se používá 1600 – 2400 mg denně. Pacientům s mnohočetným myelomem by proto neměly být podávány preparáty typu alendronatu nebo risedronatu v dávkách určených pro léčbu osteoporózy neboť to není *lege artis*. Dávky vhodné pro léčbu maligní osteolýzy nejsou u těchto dvou přípravků definovány.

13 Léčení relabujících, nebo refrakterní nemoci

Primárně refrakterní choroba

Randomizované studie nepřinášejí dostatek informací pro stanovení optimálního postupu. Choroba, která nereaguje na léčbu alkylačními cytostatiky, může zareagovat na režim VAD nebo režim podobný (*Barlogie, 1984*). Mladší pacienti, jejichž nemoc dostatečně nereagovala na chemoterapii VAD, mohou dosáhnout léčebné odpovědi po podání vysokodávkovaného melfalanu s podporou autologní transplantace (*Rajkumar, 1999, Vescio, 1999*).

U většiny nemocných v této kategorii bude však snaha o ovlivnění nemoci neúspěšná, což nakonec je zakotveno již i v definici primárně refrakterní nemoci. Léčba těchto nemocných se proto musí soustředit na symptomatickou léčbu a udržení maximálně možné kvality života.

Relabujících / progredujících choroba

Vzhledem k tomu, že k relapsu nemoci dochází téměř u všech pacientů, musí být léčebné postupy pro léčbu relapsu zahrnuty do celkové strategie léčby. Cílem léčby je dosáhnout remise nemoci, zmírnit její příznaky, zlepšit kvalitu a prodloužit délku života. Časný relaps nemoci je spojen s nepříznivou prognózou a obvykle nedostatečně reaguje na jakoukoliv terapii. Pacienti, jejichž choroba relabuje po delší remisi (fázi plató) mají větší pravděpodobnost dosažení ústupu nemoci po opětovném zahájení chemoterapie.

V současnosti lze volit z více nových a experimentálních léčebných postupů.

Současné možnosti zahrnují:

- žádnou další cytostatickou léčbu
- melfalan s nebo bez prednisonu
- cyklofosfamid podávaný 1x týdně
- polychemoterapeutické režimy
- VAD nebo podobné režimy
- perorální idarubicin v monoterapii nebo v kombinační léčbě
- vysoké dávky dexametazonu
- vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk
- thalidomid v monoterapii nebo v kombinaci s glukokortikosteroidy či cytostatiky
- velkoobjemová radioterapie typu *hemibody irradiation*

Pokud iniciální léčba melfalanem a prednisonem vedla k dlouhodobější remisi, dosahuje opakované podání melfalanu a prednisonu druhé remise v 50 % případů (*Belch, 1988*). U pacientů, jejichž nemoc relabuje po chemoterapii založené na alkylačních cytostaticích, může být další léčebné odpovědi docíleno chemoterapií VAD či podobným režimem (*Barlogie, 1984*), anebo také chemoterapií založenou na idarubicinu (*Cook, 1996, Parameswaran, 2000*). Vysokodávkovaná chemoterapie je další z alternativ řešení relapsu nemoci, a to jak u pacientů, kteří byli dříve léčeni jen klasickou chemoterapií, tak u pacientů, kteří již mají jeden cyklus vysokodávkovaná chemoterapie za sebou. Pravděpodobnost úspěchu

vysokodávkované chemoterapie při relapsu, který následuje po předchozí vysokodávkované chemoterapii, se zvyšuje u pacientů s nízkou hodnotou beta-2 mikroglobulinu, s pouze jednou předcházející transplantací a s relativně pozdním relapsem (*Trikot, 1995, Mehta, 1998, Lokhorst, 1999*).

Samotné glukokortikosteroidy mohou být úspěšné při léčbě prvního ale i následujících relapsů, nebo u pacientů, u nichž je podání cytostatik kontraindikováno (*Alexanian, 1990*). V posledních letech byla prokázána schopnost thalidomidu docílit léčebné odezvy nejméně u 30 % relabujících nebo primárně rezistentních forem mnohočetného myelomu (*Singhal, 1999, Juliusson, 2000, Barlogie, 2001*). Vyšší počet léčebných odpovědí byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (*Dimopoulos, 2001, Palumbo 2001*).

Studie vyhodnocující účinek podání thalidomidu v počátečních fázích choroby jsou v běhu a s jejich výsledky budeme seznámeni až za několik let.

Velkoobjemová radioterapie (*hemibody irradiation*) je používána pro pacienty s výraznými difuzními kostními bolestmi, jejichž choroba je rezistentní jak na cytostatika, tak na glukokortikosteroidy (*Singer, 1989*). Nevýhodou této alternativy je ovšem dlouhodobý myelosupresivní účinek.

Doporučení pro léčbu primární refrakterní, nebo relabující nemoci

- Nejvhodnější léčebný postup pro léčbu relapsu musí být stanoven na individuálním základě a zohledňovat délku intervalu do relapsu, věk pacienta, předchozí léčbu a další klinicky významné okolnosti.
- Pacientům, u nichž dojde k relapsu po dostatečně dlouhém trvání remise, je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim (viz přehled uvedený výše) s cílem docílit další remise (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pokud je to možné, je vhodné léčit nemocné s relabující chorobou v rámci klinické studie. Zařazení do výzkumné klinické studie může pacientovi přinést prospěch z nových testovaných léků (ale také nemusí). Mimoto je zařazení do klinické studie spojeno s obvykle s intenzivnějším sledováním nemocného, což může také znamenat drobné plus pro nemocného.
- Zásadním požadavkem pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpůrná léčba.
- Thalidomid v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem a cytostatiky se osvědčil pro relaxující nemocné, v této indikaci jej lze používat v rámci standardní léčby, jeho podávání v rámci iniciační léčby je předmětem klinických studií.

14 Léčba pacientů se selháním funkce ledvin

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*).

Mírný vzestup kreatininu v séru vždy znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné poškození ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat intenzivní léčba mající za cíl upravit časnou formu poškození ledvin a zabránit vzniku trvalého poškození jejich funkce (*Winearls, 1995*). Pacient, u něhož je vysloveno podezření na mnohočetný myelom a má známky poškození ledvin, vyžaduje okamžité dokončení diagnózy a zahájení léčby.

Patogeneze myelomové nefropatie je vícefaktoriální. Imunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují proximální tubulus a vytvářejí odlítkové válce ve sběrných kanálcích (*cast nephropathy*).

Dalšími faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyperurikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a

antibiotika. V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, například amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami (*Clark, 1999*). 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.

Iniciální 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*). V některých případech může být přínosem bikarbonát podaný v takové dávce, aby se pH moče pohybovalo kolem 7. Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu je kontrolováno měřením centrálního žilního tlaku.

Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například větších dávek nesteroidních antiflogistik. Rovněž vhodné je zjistit, zda pacient neužívá některá volně prodejná analgetika obsahující látky tohoto typu. 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. Nutno vzít v potaz ale okolnost, že ledviny jsou ale jediným orgánem, kterým jsou bisfosfonáty vylučovány. Z farmakokinetických studií vyplývá, že není nutno redukovat dávku pamidronatu u pacientů se středním a těžkým selháním ledvin (glomerulární filtrace mezi 10 – 20 ml/min). V případech glomerulární filtrace pod 10 ml/min se doporučuje upravit dávku pamidronatu dle výše kalcemie. Pokud je kalcemie nad 4,0 mmol/l, doporučuje se podat 60 mg pamidronatu. Pokud je kalcemie pod 4,0 mmol/l, doporučuje se podat pouze 30 mg pamidronatu. Alternativním řešením u tak závažného selhání ledvin a hyperkalcemie je opakované podání 30 mg pamidronatu ve 24-hodinových intervalech.

Dávku klodronatu je doporučeno redukovat na 50 % v případě mírné až střední renální insuficience (glomerulární filtrace 50 – 10 ml/min). Za kontraindikované je považováno podávání klodronatu při glomerulární filtraci pod 10 ml/min. (*ABPI, 1999, Bunn, 1999*) Pokud se při uvedené intenzivní léčbě hyperkalcemie nezlepší funkce ledvin do 48 hodin, je vhodné konzultovat nefrologa.

Provedení biopsie ledviny je vhodné, ale není obvykle nezbytné. Výsledek biopsického vyšetření pomůže odhadnout další vývoj, může identifikovat případy s akutní tubulární nekrózou, která se obvykle časem upraví, dále případy s ukládáním lehkých řetězců v amyloidové nebo neamyloidové formě (která obvykle reagují jedině na potlačení aktivity základní nemoci) a odlitkovou nefropatií (*cast nephropathy*), které se může zlepšit při prudkém snížení koncentrace lehkých řetězců v plazmě.

Plazmaferéza by teoreticky měla přinést prospěch pacientům s odlitkovou nefropatií, ale protože důkazy z jediných dvou randomizovaných studií jsou protichůdné, měla by se plazmaferéza u těchto nemocných provádět raději v rámci klinických studií (*Zucchelli, 1988, Johnson, 1990*)

Hemodialyzační léčba se považuje za indikovanou u pacientů, u nichž výše uvedené léčebné metody nedosáhnou úspěchu.

Komentář

V literatuře lze nalézt i jiná doporučení pro úpravu dávek klodronatu při renální insuficienci. Při hyperkalcemii se podává klodronat v dávce 1500 mg v infuzi trvajícím dle firemního doporučení nejméně 3-4 hodiny. Renální insuficience je důvodem k redukcí dávky. Finští

autoři doporučují při clearanci 50 – 80 ml/min. podávat 75 – 100 % doporučené dávky, při clearanci 12 – 50 ml/min. podávat 50 – 75 % doporučené dávky, při clearanci pod 12 ml/min. jen 50 % doporučené dávky (Saha, 1994 a 1998). Knižní publikace předního odborníka na bisfosfonáty, Herberta Fleische z roku 2000 toto dávkování potvrzuje.

Anglicko-německá pracovní skupina, zkoumající tuto otázku konstatovala snižující se renální vylučování klodronatu souběžně s klesající clearancí kreatininu, ale nepozorovali zásadní prodloužení plazmatického poločasu klodronatu, neboť ten závisí nejen na rychlosti clearance klodronatu ledvinami, ale také na rychlosti vychytání klodronatu na hydroxyapatit (tj. na nerenální clearanci). Autoři své doporučení uzavřeli slovy: „při renální insuficienci je vhodné snížit celkovou dávku klodronatu“, nespécifikují však o kolik. Dále uvádějí: „vzhledem ke krátkému poločasu i při renální insuficienci není nutno prodlužovat interval mezi jednotlivými dávkami (O'Rourke, 1994).

Autoři překladu se drží již roky doporučení finských autorů, to znamená, při závažné insuficienci podají 50 % normální dávky a ne méně. Tuto dávku však nepodávají ve 4 hodinové infuzi, ale ve 24 hodinové kontinuální infuzi. To proto, že jiné farmakokinetické analýzy uvádějí, že nežádoucí nefrotoxické účinky bisfosfonátů závisí na výšce maximální plazmatické koncentrace a ne na celkové dávce. Vzhledem k tomu, že plazmatický poločas klodronatu je jen 2 hodiny, může rozložení podání dávky do delšího intervalu (24 hodin) výrazně zmenšit maximální plazmatickou koncentraci a tedy i nežádoucí účinky.

Dále je nutno ještě dodat, že klodronat přechází do dialyzátu při hemodialýze, ale nikoliv při peritoneální dialýze (Saha, 1994 a 1998).

Co se týká pamidronatu, původní firemní materiály doporučovaly redukci při renální insuficienci, čas však přinesl poznání, že tato redukce není nutná, ale opět jako u klodronatu se doporučuje podstatné prodloužení doby, po kterou tato infuze kape (Fleisch, 1991 a 2000). Autoři překladu proto v případě závažné renální insuficienci podávali normální dávku pamidronatu formou kontinuální 24 hodinové infuze.

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.

Melfalan

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 iniciální dávky na 50 % pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. Melfalan nemá být používán v případech s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/minutu.

Cyklofosfamid

Metabolity cyklofosfamidu 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.

Komentář

V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku (Kinzl, 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.

Abychom dokreslili nejednotnost zpráv o farmakokinetice jednotlivých léků a fakt, že se nelze vždy jednoznačně spolehnout na jednu informaci z odborného časopisu, tak připomeneme, že autoři z Arkansasu ve své první zprávě uváděli, že nejsou rozdíly ve

farmakokinetice vysokých dávek melfalanu u pacientů s a bez renální insuficience. Podávali stejné předtransplantační dávky melfalanu i pacientům s renální insuficiencí a v první publikaci uvedli, že není rozdíl v toleranci této léčby. Toto tvrzení bylo však jinými autory popřeno a v dalších publikacích již i autoři z Arkansasu připustili závažnější toxické projevy při podání neredukované dávky melfalanu této skupině nemocných a v dalších letech pak podávali u pacientů s renální insuficiencí ne 200, ale 140 mg/m² v rámci předtransplantačního režimu (Badros, 2001).

Autoři farmakologických studií u pacientů s normálními funkcemi ledvin popsali až desetinásobné rozdíly v ploše pod křivkou plazmatické koncentrace melfalanu v čase (area under curve) při aplikaci stejné dávky různým pacientům, způsobené rozdíly v metabolismu mezi jednotlivými pacienty.

V citovaném přehledném článku o změnách dávkování při renální insuficienci se na rozdíl od přeloženého anglického doporučení neobjevuje nutnost redukovat dávku cyklofosfamidu při renální insuficienci. Přehled publikovaných dat o vysokodávkované chemoterapii u pacientů s renální insuficiencí lze nalézt v monografii o mnohočetném myelomu (Adam, 1999).

Vinkristin, adriamycin a dexametazon

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), neboť je lze podat ihned a není třeba čekat na zavedení centrálního žilního katétru jako v případě vinkristinu a adriamycinu.

Idarubicin

Toxicita idarubicinu se zvyšuje při poruše funkce ledvin, neboť jeden z aktivních metabolitů, idarubicinol, je vylučován právě močí. Většina dostupných dat byla získána u pacientů s koncentrací kreatininu do 200 μmol/l, takže není možné zformulovat doporučení jak upravovat dávky idarubicinu v případě závažnějšího poškození funkce ledvin.

Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- **Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim VAD nebo samotný dexametazon (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Zásadní body léčebného postupu při insuficienci ledvin:

- opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik
- opatrnost při podávání opiátů, neboť v případě renální insuficience se rychle akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra
- kostní bolesti se doporučuje řešit časnou radioterapií
- nutno zvážit redukcii dávek bisfosfonátů dle stavu funkce ledvin
- pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erytropoetinem.

Následující kroky.

Peritoneální dialýza je stejně účinná jako hemodialýza. Transplantace ledviny je volbou jen pro velmi malou skupinu pacientů s velmi dobrou prognózou, u nichž bylo dosaženo velmi výrazné léčebné odpovědi chemoterapií (Humphrey, 1975, Walker, 1983).

Co se týká dalšího léčebného postupu, je možné vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací i u pacientů se střední až těžkou renální insuficiencí. Z dostupných údajů vyplývá, že riziko vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací je podstatně

vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládnutím těchto závažných situací.

15 Perspektivní léky pro tuto nemoc

Revimid je preparát ze skupiny imunomodulačních léků, derivátů thalidomidu. Osvědčil se v rámci klinického zkoušení fáze II a probíhá jeho testování v rámci fáze III.

Velcade je dalším novým lékem ze skupiny jehož testování se dostalo do fáze III.

16 Informování pacienta a jeho podpora

Vhodné informování pacienta je základem pro získání jeho souhlasu s další léčbou a je také předpokladem dobré spolupráce.

Je důležité, aby pacient i jeho rodina (nejbližší) pochopili, že ačkoliv léčba není kurativní, povede ke zmírnění nebo k odstranění příznaků nemoci, prodlouží délku jeho života a zlepší jeho kvalitu. Pozitivní stránky léčby je nutno zdůraznit. Pacienti s mnohočetným myelomem by měli být informováni o možných podporách ze strany společnosti.

Kostní komplikace mohou způsobit dlouhodobé poškození nemocného a omezit jeho schopnost návratu k původní práci. Indukční léčba obsahující klasickou chemoterapii, případně zakončená vysokodávkovanou chemoterapií, také obvykle znemožňuje normální pracovní aktivitu. Pacienti se proto často dostávají nejen do zdravotních, ale i socioekonomických problémů a potřebují pomoc.

Doporučení pro komunikaci

- Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit pacientovi v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním. Nejistota obvykle stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více nežli poznání nepříznivé skutečnosti. Diagnózu sdělte pacientovi v klidném a nerušeném prostředí, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry
- Pacientům a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim všechny jejich otázky a to obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.
- Po ukončení podávání informací se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je psaná tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám informačních služeb.
- Pacienti by měli být informováni o jménech hlavních odborníků týmu, který se o pacienta stará.
- Plán léčby je nutno sdělit pacientovi pro něj pochopitelným způsobem a musí být stručně zapsán v dokumentaci pacienta tak, aby ostatní lékaři z dokumentace pochopili tento plán.
- Pacienti by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na, pro ně vhodné stránky.
- Pacientovi by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

Literatura:

- ABPI (1999) Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics, 1999-2000 Edition. Datapharm Publications Ltd. London, pp. 212 and 969.
- Abrahamson, G. M., Bird, J. M., Newland, A. C., et al.: A randomized study of VAD therapy with either concurrent or maintenance interferon in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 659-664.
- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999,
- Aitchison, R. G., Reilly, L. A. G., Morgan, A.G. 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. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine*. 105, 1986, 8-11.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D.: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Int. Med.*, 150, 1990, 1693-1695.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S.: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Amer.J. Hemat.*, 33, 1990, 86-89.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K. et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 1992, 887-890.
- Alexanian, R., Haut, A., Khan, A.U. et al.: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J. Amer. Med. Ass.*, 208, 1969, 1680-1685.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Facon, T. et al.: Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients. Final analysis of a prospective randomized study of the intergroupe francophone du myelome IFM 94. *Hematology J.*, 4, 2003, suppl., s58.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Facon, T. et al.: Single vs. double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, 96, 2000, 557a.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M. et al.: A prospective randomized trial of autologous transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 91-97.
- Avvisati, G., Petrucci, M. T. & Mandelli, E (1995) The role of biotherapies (interleukin, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology*, 8. 1995, 815-829.
- Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E. et al.: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 114, s. 822 – 829.
- Badros, A., Zangari, M., Desikan, R. et al.: Feasibility and efficacy of melphalan-based high dose therapy (Mel-HDT) with autologous peripheral blood stem cell support for patients with multiple myeloma aged > 70 years. *Blond*, 94, 1999, 578a.
- Badros. A., Barlogie, B., Morris, C. et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blond*, 97, 2001, 2574-2579.
- Barlogie, B., Desikan, R., Eddlemon, P. et al.: Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98, 2001, 492-494.
- Barlogie, B., Smith, L., Alexanian. R.: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984, 1353-1356.

- Baur, A., Stabler, A., Nagel, D. et al.: Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer*, 95, 2002, 1334 – 1345.
- Belch, A. R., Bergsagel, D. E., Wilson, K. et al.: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 1397-1402.
- Belch, A., Shelley, W., Bergsagel, D. et al.: A randomized trial of maintenance vs. no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Brit. J. Cancer*, 57, 1988, 94-99.
- Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 488-493.
- Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howell, A. et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 91, 2001, 1191-1200.
- Berenson, J.R., 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.*, 16, 1998, 593-602.
- Bergsagel, D. E.: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology* 8, 1995, 783-794.
- Bjorkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation vs. autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 88, 1996, 4711-4718.
- Bjorkstrand, B. 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.
- Blade, J., Esteve, J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients: *Medical Oncology*, 17, 2000, 77-84.
- Blade, J., Sureda, J. M., Diaz-Mediavilla, J. et al.: High dose therapy autotransplantation versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy. Results of a prospective randomized trial from the spanish cooperative Group PETHEMA. *Hematology J.*, 4, 2003, suppl., s56.
- Boccadoro, M., Marmont, E., Tribalto, M. et al.: Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisolone even in high-risk patients. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 444-448.
- Brandes, L. J., Israels, L.G.: Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *European Journal of Haematology*, 39, 1987, 362-368.
- Brincker, H., Westin, J., Abildgaard, N. et al.: Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double blind placebo controlled trial. Danish-Swedish Cooperative Group. *Brit. J. Haematol.*, 101, 1998, 280-286.
- British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (1995) Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). *Clinical Laboratory Haematology*, 17, 1995, 3-10.
- Browman, G. P., Bergsagel, D., Sicheri, D. et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, 2354-2360.
- Bruce, N. J., McCloskey, E. V., Kanis, J. A. et al.: Economic impact of using

- clodronate in the management of patients with multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*: 704, 1999, 358-364.
- Bunn, R. & Ashley, C. (eds) *The Renal Drug Handbook* Radcliffe. Medical Press, Oxford, 1999, pp. 96 and 270.
 - Cameron, J. S.: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
 - Chapel, H. M., Lee, M., Hargreaves, Pamphilon, D. H. et al.: Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase myeloma patients. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*, 343, 1994, 1059-1063.
 - Child, A. J., Selby, P. J., Davies, F. E. et al.: High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy: the british experience. *Hematology J.*, 4, 2003, suppl., s55
 - Clark, A. D., Shetty, A., Soutar, R.: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews*, 13, 1999, 7990.
 - Clark, R. E., Brammer, C. G. Previous treatment predicts the efficiency of blond progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant.*, 22, 1998, 859-863.
 - Cook, G., Marinaki, P., Farrell, C. et al.: Peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma following oral idarubicin and dexamethasone (Z-Dex) induction therapy. *Leukaemia*, 11, 1997, S35-S40.
 - Cook, G., Sharp, R.A., Tansey, E. et al.: A phase I/ II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 93, 1996, 931-934.
 - Cooper, R. B., Dear, K., McIntyre, O. R. et al.: Randomized trial comparing melphalan/prednisolone with or without interferon alfa-2b in newly diagnosed patients with myeloma: a Cancer and Leukaemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 11, 1993, 1551-1560.
 - Corradini, P., Voena, C., Tarella, C. et al.: Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 1999, 208-215.
 - Craddock, C., Bardy, P., Kreiter, S. et al.: , Johnston, R., Apperley, J., Marks, D., Huber, C., Kolbe, K., Goulding, R., Lawler, M., Goldman, J., Hughes, T. & Derigs, G. (2000) Short report: engraftment of T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cells using a reduced intensity conditioning regimen. *Brit. J. Haematol.*, 111, 2000, 797 – 800.
 - Cunningham, D., Powles, R., Malpas, J. et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Brit. J. Haematol.*: 102, 1998, 495-502.
 - Dammacco, F., Castoldi, G., Rodjer, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
 - Delmas, P. D., 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.
 - 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.
 - Demirer, T., Buckner, C. D., Gooley, T. et al.: Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow*

- Transplant., 17, 1996, 937-941.
- Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J. et al.: Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*, 95, 2000, 4008-4010.
 - Dimopoulos, M. A., Moulopoulos, A., Smith, T. et al.: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Amer. J. Med.*, 94, 1993, 57-61.
 - Dimopoulos, M. A., Zervas, K., Kouvatseas, G., et al.: Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 12, 2001, 991-995.
 - Drayson, M. T., Chapman, C. E., Dunn, J. A. et al.: MRC trial of alfa2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, **101**, 1998, 195-202.
 - Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillemin, G. Et al.: Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy *Blood*, 97, 2001, 1566-1571.
 - Fermand, J. P., Alberti, C., Marolleau, J. P.: Single versus tandem high dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation using unselected or CD 34 selected enriched ABSC. Results of a two by two design randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *Hematology J.*, 4, 2003, suppl., s59.
 - Fermand, J. P., Ravaud, E., Chevret, S. et al.: 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*, 92, 1998, 3131-3136.
 - Fernberg, J. O., Johansson, B., Lewensohn, R. et al.: Oral dosage of melphalan and response to treatment in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 26, 1990, 393-396.
 - Fleisch, H.: Bisphosphonates in bone disease. New York, Boston, Academic press, 2000, 212 s.
 - Fleisch, H.: Bisphosphonates, pharmacology and use in the treatment of tumor induced hypercalcemia in metastatic bone disease. *Drugs*, 41, 6, 1991, s. 919 – 944.
 - Fritz, E., Ludwig, H.: Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann. Oncol.*, **11**, 2000, 1427-1436.
 - 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.*, 2001, 209-216.
 - Gahrton, G.: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 92, 1996, 251-254.
 - Ganeval, D., Rabian, C., Guerin, V. et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital*, 21, 1992, 347 -370.
 - 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.
 - Goldschmidt, H., Bouko, Y., Bourhis, J.-H. et al.: CD34+ selected PBPCT results in an increased infective risk without prolongation of event-free survival in newly diagnosed myeloma: a randomized study from the EBMT. *Blood*, 96, 2000, 558a.
 - Gore, M. E., Selby, P. J., Viner, C. et al.: Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 2, 1989, 879-882.
 - Greipp, P. R. *Advances in the diagnosis and management of myeloma. Semin.*

- Hematol., 29, 1992, 24-45.
- Gulbrandsen, N., Wisloff, F., Nord, E. et al.: Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs, melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 50, 2001, 95-102.
 - Harousseau, J L., Attal on behalf INF Group: The IFM-90 trial. *Hematology J.*, 4, 2003, suppl., s55.
 - Health Service Circular: Better blood transfusion. HSC 1998/ 224, www document. URL: <http://tap.ccta.gov.uk/doh/coin4.nsf/Circulars>.
 - Hjorth, M., Hellquist, L., Holmberg, E. et al.: Initial vs. deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study Myeloma Group of Western Sweden. *Eur. J. Haematol.*, 50, 1993, 95-102.
 - Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
 - International Myeloma Working Group: Myeloma, management guidelines. A konsensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foudation. International Myeloma Foudation, 2003 website: www.myeloma.org
 - Johnson, P. W., Simnett, S. J., Sweetenham, J. W. et al.: Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy Health Technologies Assessment, 2, 1998, 1-187.
 - Johnson, W. J., Kyle, R. A., Pineda, A. A. et al.: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, 863-869.
 - Joshua, D. E., Penny, R., Matthews, J. P. et al.: Australian Leukaemia Study Group Myeloma II: a randomized trial of intensive combination chemotherapy with or without interferon in patients with myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 38 - 45.
 - Juliusson, G., Celsing, F., Turesson, I. et al.: Frequent good partial remissions with thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 89-96.
 - Kelly, K., Durie, B., MacLennan, I. C. M.: Prognostic factors and staging system for myeloma: comparisons between the MRC studies in the United Kingdom and the Southwest Oncology Group studies in the United States. *Hematological Oncology*, 6, 1998, 182-185.
 - Kintzel, P. E., Dorr, R. T.: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, s. 33 – 64.
 - Konigsberg, R., Zojer, N., Ackermann, J. et al.: Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 18, 2000, 804 - 812.
 - Kottaridis, P. D., Milligan, D. W, Chopra, R. et al.: In vivo CAMPATH-1H prevents graft-vs.-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 96, 2000, 2419-2425.
 - Kroger, N., Kruger, W., Renges, H. et al.: Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 112, 2001, 421-423.
 - Laakso, M., Lahtinen, R., Virkkunen, E. et al.: Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Brit. J. Haematol.*, 87, 1994, 735-739.
 - Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, L. et al.: Randomized placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340, 1992, 1049-1052.
 - Lenhoff, S., Hjorth, M., Holmberg, E. et al.: Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly

- diagnosed multiple myeloma: a population based study *Blood*, 95, 2000, 7-11.
- Lokhorst, H. M., Schattenberg, A., Cornelissen, J. J. et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2000, 3031-3037.
 - Lokhorst, H. M., Sonneveld, E., Verdonck, L.F. Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology*, 106, 1999, 18-27.
 - MacKinnon, S.: Who may benefit from donor leucocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation? *Brit. J. Haematol.*, 110, 2000, 12-17.
 - MacLennan, I. C. M., Chapman, C., Dunn, J. et al.: Combined chemotherapy with ABCM vs. melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet*, 339, 1992, 200-205.
 - MacLennan, I. C., Cooper, E. H., Chapman, C. E. et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
 - Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E. et al.: , Mills, G., Menssen, H.D., Yunus, F., Bell, R., Body, J., Quebe-Fehling, E. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 558-567.
 - Malpas, J. S.: Clinical presentation and management. In: *Myeloma Biology and Management* (ed. by J.S. Malpas et al), 2nd edn, pp187-209. Oxford Medical Publications, Oxford, 1998,.
 - Mandelli, F., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: Maintenance treatment with recombinant-alpha-2b interferon in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy *N. Engl.J. Med.*, 332, 1990, 1430-1434.
 - Mariette, X., Zagdanski, A. M., Guermazi, A. et al.: Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 104, 1999, 723-729.
 - McCloskey E. V., MacLennan, I. C., Drayson, M. T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Brit. J. of Haematol.*, 100, 1998, 317-325.
 - McSweeney P. A., Niederwieser, D., Shizuru, J. A. et al.: Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies. replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-vs.-tumor effects. *Blood*, 2001, 3390-3400.
 - 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.
 - Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *Brit. J. Cancer*, 42, 1980, 813-822.
 - Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy *Brit. Med. J.*, 1, 1971, 640-641.
 - Mehta, J., Tricot, G., Jagannath, S. et al.: Salvage autologous or allogeneic transplantation refractory to or relapsing after a first line autograft. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 1998, 887-898.
 - Mellstedt, H., Bjorkholm, M., Holm, G.: Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scandinavica*, 202, 1977, 5-9.
 - Morineau, N., Tang, X. W., Moreau, P. et al.: Lack of benefit of CD34+ cell selected over non-selected peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a single center study. *Leukemia*, 14, 2000, 1815-1820.
 - Myeloma Trialists' Collaborative Group: Combination chemotherapy vs. melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients

- from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3832-3842.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group: Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and, 4012 patients. *Brit. J. Haematol.*, 113, 2001, 1020-1034.
 - O'Rourke, N., McCloskey, E. V., Neugebauer, G. et al.: Renal and nonrenal clearance of clodronate in patients with malignancy and renal impairment. *Drugs Invest.*, 7, 1994, 1, s. 26 - 33
 - Olojohungbe, A. B., Dunn, J. A., Drayson, M. T. et al.: Prednisolone added to the ABCM as treatment for multiple myeloma increases serological responses but not overall survival or the number of stable clinical responses. *Brit. J. Haematol.*, 9, 1996, 77.
 - Osterborg, A., Ahre, A., Bjorkholm, M. et al.: Alternating combination chemotherapy (VMCP/VBAP) is not superior to melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma patients stage III - A randomized study from the MGCS. *Eur. J. Haematol.*, , 43, 1989, 5462.
 - Osterborg, A., Boogaerts, M. A., 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.
 - 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.
 - Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A. et al.: Lowdose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 2001, 399-403.
 - Parameswaran, R., Giles, C., Boots, M. et al.: CCNU (lomustine) idarubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 571-575.
 - Peest, D., Blade, J., Harousseau, J. L.: Cytokine therapy in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 425-432.
 - Raje, N., Powles, R., Kulkarni, S. et al.: A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 153-160.
 - Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Lacy, M. Q. et al.: Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 23, 1999, 1267-1272.
 - Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C. et al.: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Brit. J. Cancer*, 82, 2000, 1254-1260.
 - Saha, H. H. T., Castren-Kortekangas, P., Ojanen, S. et al.: Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J. Bone Mineral Research*, 9, 1994, 12, s. 1953 – 1958.
 - Saha, H.H.T.: Pharmacology of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Periton. Dialysis. Int.*, 18, 1998, 2, s.204 – 209.
 - Salama, M., Nevill, T., Marcellus, D. et al.: Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantat.* 26, 2000, 1179-1184.
 - Salmon, S. E., Haut, A., Bonnet, J. D. et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improve survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 1, 1983, 453-461.
 - Sampson, F. C., Beard, S. M., Scott, F. Cost-effectiveness of high-dose therapy in first-line treatment of advanced multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 113, 2001, 1015-1019.

- Samson, D., Gaminara, E., Newland, A. et al.: Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet*, 2, 1989, 882-885.
- San Miguel, J. F., Blade, C. Garcia-Sanz, R.: Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 84, 1999, 36-58.
- Singer, C. R., Tobias, J. S., Giles, F. et al.: Hemibody irradiation. An effective secondline therapy in drug-resistant multiple myeloma. *Cancer*, 15, 1989, 2446-2451.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: , Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., Munshi, N., Anaissie, E., Wilson, C.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N.Engl. J. Med.*, 341, 1999, 1565-1571.
- Sirohi, B., Powles, R., Treleaven, J. et al.: The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant.*, 25, 2000, 533-539.
- Stewart, A. K., Vescio, R., Schiller, G. et al.: 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.*, 19, 2001, 3771-3779.
- Tosi, P., Cavo, M., Zamagni, R. S. et al.: Multicentric randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Blood*, 94, 1999, 715a.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 85, 1995, 588-596.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al.: Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy *Bone Marrow Transplantat.*, 16, 1995(b), 7-11.
- Vescio, R., Schiller, G., Stewart, A. K. et al.: High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J. Clin.Oncol.*, 17, 1999, 2173-2179.
- Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.
- Weber, D. M., Dimopoulos, M. A., Moulopoulos, L. A. et al.: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 810-814.
- Weerd, O, van de Donk, N., Veth, G, et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide – prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Netherlads J. Med.*, 2001;59: 50 – 56.
- Westin, J., Rodger, S., Turesson, I. et al.: Interferon alfa-2b vs. no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Brit. J. Haematol.*, 89, 1995, 561-568.
- Winearls, C. G. Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
- Wisloff, F., Gulbrandsen, N., Nord, E.: Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality of life considerations. *Pharmacoeconomics*, 16, 1999, 329-341.
- Wisloff, F., Hjorth, M., Kaasa, S. et al.: Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisolone to melphalan-prednisolone + alphainterferon. The Nordic Myeloma Study Group. *Brit. Journal Haematol.*, 94, 1996, 324-332.
- www.nordic-myeloma.org
- www.ukmf.org.uk (united kingdom myeloma forum)
- www.multiplemyeloma.org

- Zojer, N., Konigsberg, R., Ackermann, J. et al.: Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridisation. *Blood*, 95, 2000, 1925-1930.
- Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L. et al.: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney International*, 33, 1988, 1175-1180.