

# TRANSFUZE A HEMATOLOGIE

*dněs*

SUPPLEMENTUM 1 • ZÁŘÍ • ROČNÍK 11/2005

## VEDOUcí REDAKTOR

**MUDr. Jiří Masopust**

Transfuzní oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

## ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

**MUDr. Jan Haber, CSc.**

I. interní klinika 1. LF UK Praha a VFN

## REDAKCE

### ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

*MUDr. Jiří Masopust* – hlavní redaktor pro transfuzní lékařství

*MUDr. Ivana Meluzínová*

Hematologické a transfuzní oddělení Nemocnice Boskovice

*MUDr. Martin Písačka*

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

*MUDr. Vít Řeháček*

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Hradec Králové

*MUDr. Petr Turek, CSc.*

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

### ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

*MUDr. Jan Haber* – hlavní redaktor pro hematologii

*MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.*

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

*MUDr. Tomáš Kozák, CSc.*

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

*Doc. MUDr. Jan Trka, Ph. D.*

Laboratoř molekulární genetiky II. dětské kliniky Motol, Praha

*MUDr. Pavel Žák, CSc.*

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice, Hradec Králové

## REDAKČNÍ RADA

### ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

*MUDr. Petr Biedermann*

Transfuzní oddělení Nemocnice, České Budějovice

*MUDr. Zdenka Gašová, CSc.*

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

*MUDr. Jitka Kracíková*

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

*MUDr. Vladimír Kulich, Štěnovice*

*MUDr. Josef Nedvěd*

Karviná – Mizerov

*Zuzana Pospíšilová*

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

*MUDr. Walid Sireis*

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main, Germany

*Prof. MUDr. Walter Stangel*

Hannover, Germany

*MUDr. Vladimír Veselý, CSc.*

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

*MUDr. Lenka Walterová*

Hematologické oddělení Krajské nemocnice, Liberec

### ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

*MUDr. Petr Cetkovský, Ph. D.*

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

*Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.*

Klinika hematologie Fakultní nemocnice, Olomouc

*RNDr. Marie Jarošová, CSc.*

Klinika hematologie Fakultní nemocnice, Olomouc

*Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.*

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

*MUDr. Vladimír Koza*

Transplantační oddělení Fakultní nemocnice, Plzeň-Lochtín

*Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.*

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

*Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.*

II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

*Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.*

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice

*Prof. MUDr. Jan Stary, CSc.*

Hematologické oddělení a Transplantační jednotka kostní dřeně II. dětské kliniky Fakultní nemocnice Motol, Praha

*Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.*

Interní hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice



Česká hematologická společnost ČLS JEP

## OBSAH

### Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

– Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu.....3

### Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

– Zdrojová data použitá pro Doporučení České myelomové skupiny, Myelomové sekce České hematologické společnosti a expertů Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu .....12



Předplatné časopisu *Transfuze a hematologie dnes* hradí v roce 2005 členům České hematologické společnosti ČLS JEP a Společnost pro transfúzní lékařství ČLS JEP a společnost JANSSEN - CILAG.



<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

**TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES**

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

Vedoucí redaktor MUDr. Jiří Masopust, zástupce vedoucího redaktora MUDr. J. Haber, CSc.

Odpovědná redaktorka RNDr. Marie Forejtová.

Tiskne: Tiskárna Prager-LD, s. r. o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje: V ČR-Nakladatelství Olympia, a. s., Praha, do zahraničí (kromě SR)

- Myris Trade s. r. o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, v SR-Mediaprint-Kappa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja,

Vajnorská 137, P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 488 821, 00421/244 442 773, 00421/458 816, fax: 00421/244 458 819,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 4krát ročně. Předplatné na rok 240 Kč (340,- Sk), jednotlivé číslo 60,- Kč (85,- Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz. Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky

přijímá Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz,

Registrační značka MK ČR E 7391.

Rukopisy zasílejte vždy v elektronické i tištěné formě (1 výtisk) na adresy: Transfúzní tematika - jiri.masopust@mnul.cz,

prim. MUDr. Jiří Masopust, Transfúzní oddělení Masarykovy nemocnice, Sociální péče 3316/12a, 401 13 Ústí nad Labem;

Hematologická tematika - janhaber@quick.cz, MUDr. Jan Haber, CSc. I. Interní klinika, I. LF UK Praha, VFN, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis byl dán do výroby 15. 8. 2005.

Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné pří-

pěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování

inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování

v jakékoli formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na

magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí NT Servis

Praha, spol. s. r. o., u Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-43, fax: 284 820 965, e-mail: ntservis@ntservis.cz,

internet: www.ntservis.cz.

---

# Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu – Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

---

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové CMG skupiny uvedení v abecedním pořádku:

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.,  
*III. interní klinika, FN Olomouc*  
MUDr. Emília Flochová,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*  
MUDr. Evžen Gregora,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha*  
MUDr. Jaromír Gumulec,  
*Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín*  
Doc. MUDr. Ján Hudeček, CSc.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*  
MUDr. Adriana Kafková,  
*Klinika hematologie a onkohematologie, FN Košice*  
MUDr. Petr Kessler,  
*Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov*  
MUDr. Pavol Kotouček,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, FNsP Bratislava*  
Prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc.,  
*Oddelenie transplantácie kostnej drene, NOÚ Bratislava*  
MUDr. Vladimír Koza,  
*Hematologické oddělení, FN Plzeň*  
MUDr. Marta Krejčí, PhD.,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
Prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*  
MUDr. Ján Lakota, CSc.,

*Oddelenie transplantácie kostnej drene, NOÚ Bratislava*  
MUDr. Peter Lemež, CSc.,  
*Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava*  
MUDr. Vladimír Maisnar, PhD.,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové*  
MUDr. Imrich Markuliak,  
*Hematologické oddelenie, FNsP Banská Bystrica*  
Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, FNsP Bratislava*  
Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Brno*  
MUDr. Luděk Pour,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
MUDr. Jiří Rezníček,  
*Hematologicko-transfúzní oddělení, Nemocnice Ústí nad Orlicí*  
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.,  
*I. interní klinika, VFN Praha*  
Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.,  
*Klinika hematologie a onkohematologie, FN Košice*  
MUDr. Lenka Walterová,  
*Oddělení klinické hematologie, Nemocnice Liberec*

## 1. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu, monoklonální gamapatie nejistého významu a solitárního plazmocytomu

- Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona jsou uvedena v tabulce 1 a tabulka 2 ukazuje možnost jak přehledně zapisovat tyto výsledky. Dělení na klinická podle Durieho a Salmona je uvedeno v tabulce 3.
- Kritéria mnohočetného myelomu podle International Myeloma Working Group jsou uvedena v tabulce 4 a na ně navazující mezinárodní prognostický index pro léčbu mnohočetného myelomu jsou v tabulce 5.
- Tabulka 6 obsahuje kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu a tabulka 7 diferenciativně diagnostické poznámky.
- Tabulka 8 a 9 obsahuje starší a novější kritéria pro solitární plazmocytom.

## 2. Doporučené indikace k zahájení léčby

- U pacientů bez osteolytických ložisek s doutnajícím 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, u Bence Jonesova a nesekrečního myelomu včetně sledování hladin volných lehkých řetězců. 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) je 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 důkazu IV).

- U pacientů s mnohočetným myelomem a radiologickým průkazem jednoho či více kostních ložisek 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.
- V případné nepřítomnosti rtg ložisek a přítomnosti jednoznačného patologického nálezu na MR (kostních infiltráty) je nutno zhodnotit další nálezy a zvážit zahájení protimyelomové léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Densitometricky potvrzená závažná osteoporóza (-2,0 SD a nižší) s nálezem MR infiltrace skeletu je vysoce rizikovou situací s nutností zvážit zahájení léčby i bez detekce ložiskové osteolýzy na rentgenovém snímku (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučení pro zahájení léčby je též shrnuto v tabulce 10 a v tabulce 11 jsou vyjmenovány nejvýznamnější prognostické znaky.

### 3. Doporučení pro iniciální léčbu

#### 3.1 Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů s dominantním postavením alkylačních cytostatik

- Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch z hlediska délky přežití před monoterapií melfalanem a prednisonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a), léčba polychemoterapií má rychlejší nástup účinku, což je spojeno s rychlejším zlepšením kvality života. Kombinovanou polychemoterapii s alkylačními cytostatiky je možné použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pokud je v plánu použít polychemoterapeutický režim, doporučuje se režim ABCM, MOCCA, VMCP či jiný 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 důkazu Ib).
- Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renálním poškozením.

#### 3.2 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 snížit aktivitu nemoci v případě závažné komplikace, například při hyperkalcemii, kompresivním míšním syndromu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).

#### 3.3 Doporučení pro vysoké dávky dexametazonu

- 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 IIa).
- Tato léčba je možná u pacientů s renální insuficiencí, nelze-li použít režim VAD (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

#### 3.4 Doporučení pro podávání melfalanu

- Melfalan v monoterapii nebo s 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  $> 1 \times 10^9/l$  a počet trombocytů  $> 75 \times 10^9/l$ . 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 dobu 3 měsíců), 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 podle ní upravit další dávku.
- V případě, že by prednison vedl k závažným komplikacím (dekompenzace diabetu), je vhodné podat pouze melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- 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 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

#### 3.5 Doporučení pro podávání cyklofosfamidu

- 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 důkazu 1b).
- Cyklofosfamid je možné podat jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (600–800 mg i.v. 1x týdně), lze však také podávat dlouhodobě perorálně (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plató a pak být 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.



### 3.6 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 Ia).
- Pacienti ve věku 65–75 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s redukovanou dávkou melfalanu na 100 mg/m<sup>2</sup> podanou dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa), ale pro tuto věkovou skupinu se zdá využití standardních režimů s přidáním nových léků větším přínosem s menší zátěží (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta. Pokud lze, měla by být vysokodávkovaná chemoterapie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Neexistují data z klinických studií, která by doporučovala 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/m<sup>2</sup>, bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace má být použita u nemocných nedosahujících po první vysokodávkované chemoterapii léčebné odpovědi lepší než pokles paraproteinu > 90 % od vstupních hodnot (VGPR). Měla by být používána především v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- 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).

### 3.7 Doporučení pro alogenní transplantaci

- Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Alogenní transplantace u nemocných s mnohočetným myelomem by měly být prováděny nejlépe v rámci klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Za možné kandidáty lze považovat pacienty ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### 4. 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 vysokodávkované chemoterapii (úroveň důkazu Ia) ve standardní dávce 3 mil. jednotek 3x týdně s.c. 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 důkazu IV).
- Současné podávání interferonu alfa a vyšší dávky glukokortikoidů dosáhlo lepších výsledků než monoterapie interferonem alfa, z obavy z komplikací navozených uvedenou dávkou glukokortikoidů však tuto udržovací léčbu uvádíme jen jako alternativu monoterapie interferonem alfa (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

### 5. 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 (nejméně 12 měsíců) je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim s cílem docílit další remise. Pokud byl použitý podobný režim, nelze čekat více než krátkodobě několikaměsíční zklidnění onemocnění a je vhodnější použít jinou účinnější léčbu, je-li dostupná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III). Nedojde-li po 3 cyklech k léčebné odpovědi (pokles nejméně o 25 % hladiny paraproteinu), lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu) měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV). Léky způsobující neurotoxicitu by měly být používány velmi opatrně a v případě známek neurotoxicity být neprodleně vysazeny. V jiném případě nelze použít nové léky (thalidomid a bortezomib), které mají významnou neurotoxicitu (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).
- Je možno velmi úspěšně opakovat léčbu zakončenou vysokodávkovanou terapií (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa). Při použití vysokodávkované léčby u relapsu po konvenční primární léčbě dojde u většiny nemocných ke zklidnění onemocnění na delší dobu oproti době do prvního relapsu (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa).
- V případě, že je první doba do relapsu onemocnění velmi krátká (12–24 měsíců) lze zvažovat i alogenní přístup (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa).
- Zásadním požadavkem pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpůrná léčba a profylaktická opatření zvyšující pravděpodobnost, že léčba nebude pro komplikace přerušena či zastavena, tedy opatření umožňující podání léčby v plánované délce a dávce.

- Nové léky jako thalidomid, bortezomib (Velcade), revlimid a actimid či trioxid arseniku, jsou postupně podrobovány ověřování účinnosti u relabujících, či nově diagnostikovaných nemocných. Zatímco revlimid, actimid a arsenik patří mezi studiové léky, thalidomid je v léčbě relapsu používán již více než 6 let a bortezomib byl na základě klinických studií záhy po zahájení testování uvolněn v roce 2003 pro léčbu druhého relapsu onemocnění, v dubnu 2005 v EU pro léčbu 1. relapsu onemocnění. Účinnost obou léků je zásadním způsobem zvýšena při použití kombinovaných režimů. Proto je vhodným opatřením použít tyto léky nejméně v kombinaci s kortikoidy (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa), nelze-li využít kombinovaných režimů.
- Thalidomid je jedním z velmi účinných léků relapsu onemocnění s důkazy o prodloužení celkového přežití u relabujících nemocných oproti konvenční léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Jeho synergismus s kortikoidy je důvodem pro jeho podání v kombinaci s kortikoidy v průběhu indukční léčby relapsu onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Thalidomid je teratogenní látka. Z léčby by proto měly být vyloučeny nemocné s potencionální možností otěhotnění nebo musí být provedena mimořádná bezpečnostní opatření při jeho užívání. Vyšší dávka thalidomidu (300–400 mg) by měla být podávána do dosažení maximální léčebné odpovědi a maximálně dva měsíce léčby navíc. Nedojde-li po 3 cyklech indukční léčby k léčebné odpovědi (nejméně pokles o 25 % hladiny paraproteinu), lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu) měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Po ukončení indukční fáze může být thalidomid podáván jako udržovací léčba v nižší dávce. Dlouhodoběji tolerovatelnou dávkou je 50–100 mg denně. Délka podávání udržovací léčby není doposud stanovena a zpravidla se podává tolerovatelná dávka thalidomidu až do dalšího relapsu onemocnění nebo do vysazení pro nežádoucí účinky. Dávka thalidomidu musí být vždy upravena podle intenzity vedlejších účinků. Vzhledem k nebezpečnosti léku, jeho kumulativní toxicitě a řadě vedlejších účinků s nutností monitorování onemocnění, je použití léku přísně sledováno a jeho použití doporučeno ve specializovaných centrech s vysokou frekvencí nemocných a velkou zkušeností s léčbou tohoto onemocnění. Thalidomid není indikovaný v léčbě nově diagnostikovaného onemocnění. V této indikaci právě běžící klinické randomizované studie musí potvrdit přínos tohoto léku. Při použití vyšší dávky (300–400 mg) nebo kombinaci s kortikoidy a v kombinovaných režimech by mělo být vždy použito profylaktické podání nízkomolekulárního heparinu (stupeň doporučení B, síla důkazu IIa).
- Bortezomib (Velcade) je inhibitor proteasomu s jedinečným účinkem odlišným od jiných léků. Jde o jeden z nejúčinnějších léků současnosti u mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Jeho klinické

testování přineslo mimořádně dobré výsledky u pokročilých onemocnění. Je jednoznačně indikován tam, kde ostatní léčba selhala. Jeho stávající indikací je obecně léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu. Jeho toxický profil je velmi uspokojivý a doporučenou standardní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> v 21denním režimu s opakováním maximálně 8 cyklů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Jde o lék, který má aditivní nebo i synergický účinek s dexametazonem a obecně kortikoidy. Vzhledem k nepříznivé prognóze nemocných v relapsu je doporučeno podávat bortezomib již od začátku nejlépe v kombinaci s kortikoidy, pokud není bortezomib (Velcade) začleněn do kombinovaných režimů nebo kortikoidy přidat nejpозději při 3. cyklu léčby, pokud nebylo monoterapií dosaženo parciální remise onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Nedojde-li po 3 cyklech indukční léčby kombinovaným režimem k léčebné odpovědi (nejméně pokles o 25 % hladiny paraproteinu), lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu), měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Vzhledem k ekonomické náročnosti léčby je správná indikace léku přísně sledována a jeho použití je doporučeno do specializovaných center s vysokou frekvencí nemocných a velkou zkušeností s léčbou tohoto onemocnění. Bortezomib není indikovaný v léčbě nově diagnostikovaného onemocnění, u kterého jsou klinické randomizované studie teprve zahajovány a není doposud jasné, zda bude přínosem pro primární léčbu.

## 6. Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Pro iniciální 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, dokud nebude ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pro léčbu prvního či druhého relapsu onemocnění lze využít thalidomid či bortezomib (Velcade), a to nejlépe v kombinaci s kortikoidy. Oba dva léky není potřeba vstupně redukovat. Je však nezbytné důsledné monitorování nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků při jejich objevení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik.
- Je nezbytná opatrnost při podávání morfinu, oxycodonu (Oxycontin) a i hydromorfonu (Palladone), neboť u těchto preparátů tvoří renální exkrece důležitou část jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu (Transtec) a fentanyl (Durogesic), které existují v transdermálních formách, není zásadně závislá na funkci ledvin.

- Výrazné kostní bolesti se doporučuje řešit časnou radio-terapií.
- Při renální insuficienci upravit dávkování bisfosfonátů podle odstavce 17 a zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu podle jeho nefrotoxicity.
- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem.
- 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.
- Co se týká dalšího léčebného postupu, je možné podat 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 zvládáním závažných potransplantačních situací.

## 7. Doporučená profylaxe trombembolické nemoci (TEN)

- U nemocných s mnohočetným myelomem existuje zvýšené riziko trombembolické nemoci i jiných trombotických komplikací. Nejvýznamnějšími faktory, zvyšujícími dále riziko trombotických komplikací jsou (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa–IIb):
  - upoutání na lůžko a jiné získané trombofilní dispozice (vyšší věk, obezita, varikózní komplex, chronické srdeční selhání, nefrotický syndrom, akutní infekční onemocnění)
  - žilní tromboembolismus v osobní nebo rodinné anamnéze nebo již dříve laboratorně zjištěná trombofilie,
  - aktuálně přítomná (klinická nebo laboratorní) porucha ve smyslu hyperkoagulace
  - centrální žilní katétr,
  - léčba thalidomidem,
  - pulsni léčba dexametazonem,
  - léčba anthracykliny,
  - komplikace onemocnění (infekce, sepse, hyperkalcémie, nefrotický syndrom, hepatopatie).
- Pacienti s mnohočetným myelomem upoutání na lůžko nebo s výskytem nejméně dvou výše uvedených rizikových faktorů by měli být léčeni nízkomolekulárním heparinem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Tato kritéria a potřebu profylaxe zjednodušeně naplňují všichni nemocní s aktivním onemocněním léčení kombinovaným režimem s vysokodávkovaným kortikoidem. Výjimku tvoří nemocní léčení režimem s prednisonem (např. klasický režim melfalan–prednison), které samy o sobě nezvyšují riziko vzniku trombózy.
- Dávka LMWH je 50-100 IU/kg denně s.c., přičemž u pacientů s kumulací rizikových faktorů je doporučena dávka při horní hranici tohoto rozmezí. Dávku

- 100 IU/kg je možno rozdělit do dvou denních dávek.
- Před zahájením terapie nízkomolekulárním heparinem je nutno provést vyšetření krevního obrazu a vhodné je i základní koagulační vyšetření (APTT, INR, FBG). Je nutno respektovat kontraindikace uvedené v příbalových letáčích konkrétních přípravků. Je doporučeno nepodávat nízkomolekulární heparin z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod  $30 \times 10^9/l$ , nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT. Je nutno provést kontrolu počtu krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie.
- U pacientů s významnou renální insuficiencí je nutno monitorovat léčbu vyšetřením anti-Xa (odběr 3-4 hodiny po aplikaci heparinu, doporučená hladina 0,20-0,40 aXa/ml).
- Kompresní punčochy s graduovaným tlakem mohou vybraným pacientům přinést užitek.
- V případě závažnější poruchy koagulace je vhodná konzultace hematologa

## 8. Doporučená profylaxe infekčních komplikací

- Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při klasické chemoterapii doporučováno.
- U režimů s vysokým imunosuprimujícím účinkem (režimy založené na opakovaných vysokých dávkách glukokortikoidů (VAD) se doporučuje profylaxe pneumocysty cotrimoxazolem.
- Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu, například režimem VAD, není primárně profylaktické podávání antimykotik (flukonazol) standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum, například flukonazol po dobu podávání dexametazonu.
- Stejně tak podávání antiherpetické profylaxe (acyclovir) není standardním postupem při běžné chemoterapii. Na základě zvýšené četnosti pásového oparu v průběhu léčby bortezomibem (10–15 %) se nově doporučuje zvážit profylaktické podání antiherpetického antivirotika po dobu podávání bortezomibu (stupeň doporučení C úroveň důkazu IV).

## 9. 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 postižení skeletu, a to již od klinického stadia IA podle Durieho a Salmona (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu a ibandronatu, parenterální formy pamidronatu nebo zoledronatu.
- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou

účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodrontu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní.

- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3–4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. infuzi 1x za 3–4 týdny nejméně po dobu uvedenou v přívalovém letáku, pokud pracoviště z bezpečnostních důvodů nepreferuje větší objem a delší dobu infuze.
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i. v. infuzi 1x za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně.
- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin, jak podrobně uvádí odstavec 17.4.3.
- Před podáním bisfosfonátů je vhodné stomatologické ošetření a provedení invazivních zákroků, jejichž provedení by bylo nezbytné v brzké budoucnosti.

## 10. Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoezu je na zvážení u všech nemocných se symptomatickou anémií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b). Indikce musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erytropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.
- Erythropoetin 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).

## 11. Doporučení pro komunikaci s pacienty a jejich blízkými

- Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit pacientovi v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa.
- Nejistota obvykle stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více nežli poznání nepříznivé skutečnosti.
- 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 základní informace se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je sestavena tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám dalších 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 tento plán pochopili.
- 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.

Tab. 1. Kritéria mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kritéria	Malá kritéria
1. plasmocytom (histologie tkáně)	<b>a) v kostní dřeni 10 – 30 % plasmocytů</b>
2. počet plasmocytů v kostní dřeni > 30 %	<b>b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3</b>
3. sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig):	<b>c) přítomna osteolytická ložiska</b>
M-IgG > 35 g/l,	<b>d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů</b>
M-IgA > 20 g/l,	<b>IgM &lt; 0,5 g/l</b>
Nebo množství lehkých řetězců v moči	<b>IgA &lt; 1,0 g/l</b>
za 24 hodin > 1 g	<b>IgG &lt; 6,0 g/l</b>
<b>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.</b>	



**Tab. 2. Dokument na zapisování výsledků vyšetření pacienta a stanovení jeho diagnózy.**

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

Datum	Typ vyšetření	Výsledek vyšetření	Splněná kritéria		
			velké	malé	žádné
	Myelogram, počet plazmocytů				
	Histologie z ložiska ve tkáni				
	Histologie kostní dřenež (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 = jedno ložisko, 2 = dvě ložiska, 3 = tři ložiska, 4 = více než 3 ložiska) nebo osteoporóza	Lebka C+Th L humery femury Jiné			
<b>Součet malých a velkých kritérií</b>					
1. Pomocná vyš. MR Th L páteře či MR (CT) bolestivé kosti: 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 nejistého významu, viz její kritéria.					
Průtoková cytometrie krve a kostní dřenež					
vyš. periferních uzlin (palp. nebo monografie)					
vyš. mediastinálních a břišních uzlin (CT)					
histol. vyš. zvětšené uzliny					
vyš. s cílem průkazu depozit M-Ig v poškozeném orgánu ve formě amyloidu či v jiné Při negativitě těchto vyšetření zkonfrontovat nálezy s kritérii pro monoklonální gamapatii nejistého významu, případně zvážit přítomnost jiné nemoci asociované s monoklonální gamapatií.					
<b>Diagnóza a datum stanovení:</b>					

MR = magnetická rezonance, CT = počítačová tomografie

**Tab. 3. Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona (1975).**

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace hemoglobinu > 100 g/l koncentrace Ca do 3,0 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, 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: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l více než 3 osteolytická ložiska vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, 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/dl (176,8 μmol/l) B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml (176,8 μmol/l)	

**Tab. 4. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu podle *International Myeloma Working Group, 2003*.**

<p><b>Pro diagnózu mnohočetného myelomu je nutno splnit všechna tři kritéria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je &gt; 10 % a (nebo) biopsie kostní dřenež prokázala plazmocytom.</li> <li>Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči</li> <li>Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem: <ul style="list-style-type: none"> <li>(<i>C – calcium</i>) zvýšená hladina kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit</li> <li>(<i>R – renal</i>) renální insuficience s kreatininem nad 176,8 μmol/l (2 mg/dl )</li> <li>(<i>A – anemia</i>) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy</li> <li>(<i>B – bone</i>) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Poznámka:</b> tato kritéria identifikují stadium IB, II a III A i B podle Durieho Salomona. Stadium 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.</p>
---

Pozn. Počet mg kreatininu/dl x 88,4 = počet mmol/l

**Tab. 5. Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom (*International Myeloma Working Group, 2003*).**

Klinické stadium (ISS)	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5	35 a více
II	< 3,5 Nebo 3,5–5,5	< 35 g/l a albumin 35g a výše
III	> 5,5	

**Tab. 6a. Kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (*Malpas, 1995*).**

<ol style="list-style-type: none"> <li>koncentrace M-IgG v séru &lt; 35 g/l M-IgA v séru &lt; 20 g/l</li> <li>exkrece lehkých řetězců močí za 24 hodin &lt; 1 g</li> <li>počet plazmocytů v kostní dřeni &lt; 10 %</li> </ol> <p>Pro stanovení jasné diagnózy monoklonální gamapatie nejistého 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.</p>
--

**Tab. 6b. Kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu podle IMWG 2003.**

<p>Je nutno splnit všechna následující kritéria</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>koncentrace monoklonálního IgG je &lt; 35 g/l, IgA &lt; 20 g/l a nebo je přítomný monoklonální imunoglobulin v moči do 1 g/l.</li> <li>Počet plazmatických buněk je do 10 %</li> <li>Je normální plazmatická hladina kalcia, hemoglobinu a kreatininu.</li> <li>Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a (nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita.</li> <li>Nejsou známky amyloidózy nebo <i>light chain deposition disease</i>.</li> </ol>
---

**Tab. 7. Diferenciální diagnóza monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu (*Samson, D., 2001*).**

	Mnohočetný myelom	Monoklonální gamapatie nejistého významu
Počet plazmocytů v kostní dřeni	10 % a více v aspirátu	do 10 % v aspirátu
Monoklonální imunoglobulin (M-Ig)	viz kritéria MM	M-IgG obvykle < 20 g/l M-IgA obvykle < 10 g/l
Lehké řetězce v moči	> 50 % případů	Vzácné
Snížená tvorba imunoglobulinů	> 95 %	Vzácně
Osteolytická ložiska	Častá	nepřítomná
Jiné příznaky	Ano	Ne
Anémie	Častá	Ne
Hyperkalcemie	Možná	Ne
Porucha funkce ledvin	Možná	ne*

\*v tomto případě záleží na definici. Neamyloidové poškození ledvin typu *light chain deposition disease* může vzniknout následkem tvorby lehkých řetězců benigním, ale i maligním klonem. V případě benigního klonu dochází k poškození ledvin bez dalších příznaků maligního onemocnění. Autoři *guidelines* zřejmě tuto jednotku nezahrnuli do MGUS, ale vyčleňují ji zvláště jako „nemoc z ukládání lehkých řetězců – *light chain deposition disease*“.

**Tab. 8.** Kritéria solitárního plazmocytomu kosti (Ganjo, R. K., Malpas, J. S., 1995).

a) Před provedením léčby:	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 nebo jen nepatrně snížené koncentrace polyklonálních imunoglobulinů před operací a ozáření a jejich následná normalizace.
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.	

**Tab. 9.** Doporučená kritéria solitárního kostního plazmocytomu podle IMWG 2003.

Pro diagnózu solitárního plazmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky.

Biopticky prokázané solitární ložisko monoklonálního plazmocytomu kosti. Rentgenový snímek, MR a (nebo) PET nesmí prokazovat další ložiska. Primární solitární ložisko může být asociováno s přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru anebo v moči.
Normální kostní dřev, obsahující méně než 10 % klonálních plazmatických buněk.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

**Tab. 10.** Indikace k zahájení léčby používané ve studii CMG 2002 (Hájek, 2002).

Indikace k léčbě je ve II. a III. stadiu. V I. klin. stadiu jen v případě 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. stádium I s patol. frakturou. Zahájení léčby je možné v klin. stadiu I i při jiných zřejmých důvodech, které převádí onemocnění z kategorie asymptomatické do kategorie symptomatické.	
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 dřevě > 25 %	ano – ne
Případný pozitivní nález na MR páteře při negativním rtg skeletu posunuje pacienta do vyššího stadia, které označujeme jako II (MR) nebo III (MR)	Klinické stádium:

**Tab. 11.** Prognosticky významná vyšetření.

Beta-2-mikroglobulin	LD	labeling index nebo počet buněk (%) v S fázi
CRP	Kreatinin	
Cytogenetika + FISH	Kalcium	
WHO performance status	Albumin	

---

# Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu - zdrojová data použitá pro Doporučení České myelomové skupiny, Myelomové sekce České hematologické společnosti a expertů Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

---

## Autoři (v abecedním pořadí)

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.,  
*III. interní klinika, FN Olomouc*  
MUDr. Emília Flochová,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*  
MUDr. Evžen Gregora,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha*  
MUDr. Jaromír Gumulec,  
*Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín*  
Doc. MUDr. Ján Hudeček, CSc.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*  
MUDr. Adriana Kačková,  
*Klinika hematologie a onkohematologie, FN Košice*  
MUDr. Petr Kessler,  
*Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov*  
MUDr. Pavol Kotouček,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, FNsP Bratislava*  
Prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc.,  
*Oddělení transplantácie kostnej drene, NOÚ Bratislava*  
MUDr. Vladimír Koza,  
*Hematologické oddělení, FN Plzeň*  
MUDr. Marta Krejčí, PhD.,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
Prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, MFN Martin*

MUDr. Ján Lakota, CSc.,  
*Oddelenie transplantácie kostnej drene, NOÚ Bratislava*  
MUDr. Peter Lemež, CSc.,  
*Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava*  
MUDr. Vladimír Maisnar, PhD.,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové*  
MUDr. Imrich Markuliak,  
*Hematologické oddelenie, FNsP Banská Bystrica*  
Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.,  
*Klinika hematologie a transfuziologie, FNsP Bratislava*  
Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.,  
*Oddělení klinické hematologie, FN Brno*  
MUDr. Luděk Pour,  
*Interní hematologická klinika, FN Brno*  
MUDr. Jiří Rezníček,  
*Hematologicko-transfúzní oddělení, Nemocnice Ústí nad Orlicí*  
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.,  
*I. interní klinika, VFN Praha*  
Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.,  
*Klinika hematologie a onkohematologie, FN Košice*  
MUDr. Lenka Walterová,  
*Oddělení klinické hematologie, Nemocnice Liberec*

---

## Obsah

1. Metodické postupy tvorby doporučení
2. Epidemiologie
3. Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření
4. Vyšetření, která by měl provést obvodní (praktický) lékař u nemocných s výše uvedenými příznaky, z nichž plyne podezření na mnohočetný myelom
5. Rozsah vyšetření prováděných ve specializovaných centrech s cílem potvrdit či nepotvrdit mnohočetný myelom a stanovit jeho prognózu
  - 5.1 Hematologická vyšetření
  - 5.2 Základní biochemická vyšetření
  - 5.3 Speciální vyšetření bílkovin
  - 5.4 Zobrazovací vyšetření
  - 5.5 Morfologická a další vyšetření kostní dřevě
  - 5.6 Význam cytogenetického vyšetření pro prognózu
6. Stanovení diagnózy a klinického stadia mnohočetného myelomu
  - 6.1 Stanovení diagnózy
  - 6.2 Stanovení klinického stadia
7. Optimální organizace léčby pacienta s mnohočetným myelomem – definice centra, které může tyto pacienty léčit
8. Indikace k zahájení léčby
  - 8.1 Přehled klinických zkušeností
  - 8.2 Doporučené indikace k zahájení léčby
9. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu
10. Volba úvodní chemoterapie
  - 10.1 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostaticích
    - 10.1.1 Základní charakteristika těchto režimů
    - 10.1.2 Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů

- s dominantním postavením alkylačních cytostatik
  - 10.1.3 Poznámka k iniciální léčbě kombinovanými režimy s alkylačními cytostaticy
- 10.2 Polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů
  - 10.2.1 Režim VAD (vinkristin adriamycin a dexametazon) a jemu a podobné režimy
  - 10.2.2 Perorální idarubicin a dexametazon
  - 10.2.3 Doporučení pro režim VAD a jemu podobné
  - 10.2.4 Poznámky k režimu VAD a jemu podobným režimům
- 10.3 Vysoké dávky dexametazonu
  - 10.3.1 Základní informace léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů
  - 10.3.2 Doporučení pro vysoké dávky dexametazonu
  - 10.3.3 Poznámka k léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů
- 10.4 Melfalan s nebo bez prednisonu
  - 10.4.1 Základní informace o této léčbě
  - 10.4.2 Doporučení pro podávání melfalanu
- 10.5 Cyklofosfamid s nebo bez prednisonu
  - 10.5.1 Základní informace o monoterapii cyklofosfamidem
  - 10.5.2 Doporučení pro podávání cyklofosfamidu v monoterapii
11. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk
  - 11.1 Informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací křevetvorné tkáně
  - 11.2 Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací
12. Alogenní transplantace křevetvorných buněk
  - 12.1 Základní informace o léčbě s pomocí alogenní transplantace
  - 12.2 Doporučení pro alogenní transplantaci
13. Interferon alfa - jeho místo v udržovací léčbě



- 13.1 Indukční léčba interferonem alfa
- 13.2 Udržovací léčba interferonem alfa
- 13.2.1 Interferon alfa v monoterapii
- 13.2.2 Kombinovaná udržovací léčba: interferon alfa a glukokortikoidy
- 13.3 Nutnost monitorování vedlejších účinků interferonu alfa
- 13.4 Doporučení pro podávání interferonu
- 14. Léčení relabujících, nebo refrakterní nemoci
- 14.1 Primárně refrakterní choroba
- 14.2 Relabující / progredující choroba
- 14.3 Nové léky v léčbě relapsu onemocnění
- 14.4 Thalidomid
- 14.5 Bortezomib (Velcade)
- 14.6 Volba léčebné strategie relapsu onemocnění
- 14.7 Doporučená profylaktická opatření u nových léků a předtransplantačních indukčních režimů s vysokodávkovaným kortikoidem
- 14.7.1 Profylaktická opatření pro indukční režimy s využitím vysokodávkovaného dexametazonu:
- 14.7.2 Profylaktická opatření pro režimy s thalidomidem
- 14.7.3 Specifická profylaktická opatření pro režimy s bortezomibem
- 14.8 Doporučení pro léčbu primární refrakterní, nebo relabující nemoci
- 15. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin
- 15.1 Základní epidemiologické a patofyziologické informace
- 15.2 Iniciální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcémii
- 15.3 Výběr chemoterapeutického režimu
- 15.3.1 Melfalan
- 15.3.2 Cyklofosamid
- 15.3.3 Vinkristin, adriamycin a dexametazon
- 15.3.4 Idarubicin
- 15.3.5 Thalidomid
- 15.3.6 Bortezomib
- 15.3.7 Bisfosfonáty – dávkování viz podkapitola 17
- 15.4 Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin
- 16. Profylaktická opatření
- 16.1 Trombembolické komplikace
- 16.1.1 Základní informace o trombolismu u pacientů s mnohočetným myelomem
- 16.1.2 Doporučená profylaxe trombembolické nemoci (TEN)
- 16.2 Profylaxe infekčních komplikací
- 17. Komplexní podpůrná léčba
- 17.1 Léčba infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem
- 17.2 Ortopedická léčba velkých osteolytických ložisek dlouhých kostí a patolotických fraktur osového skeletu a dlouhých kostí
- 17.3 Radioterapie
- 17.3.1 Radioterapie u mnohočetného myelomu
- 17.3.2 Radioterapie u solitárního kostního plazmocytomu
- 17.4 Bisfosfonáty
- 17.4.1 Informace o bisfosfonátech u mnohočetného myelomu
- 17.4.2 Dávkování v závislosti na funkci ledvin
- 17.4.3 Nežádoucí účinky léčby bisfosfonátů
- 17.4.3.1 Gastrointestinální nežádoucí účinky
- 17.4.3.2 Flu like syndrom
- 17.4.3.3 Poškození ledvin
- 17.4.3.4 Osteonekróza čelisti
- 17.4.4 Doporučení pro podávání bisfosfonátů
- 17.5 Anémie
- 17.5.1 Anémie u mnohočetného myelomu – možnosti léčby
- 17.5.2 Doporučená indikace erytropoezu stimulačních faktorů v ČR
- 17.5.3 Doporučení pro léčbu anémie
- 18. Informování pacienta a jeho podpora

## 1. Metodické postupy tvorby doporučení

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

1. 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

ně je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.

2. Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v soulase s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.
3. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších medicínských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.
4. Návrh prvního vydání byl předložen k diskusi členům České myelomové skupiny v září 2002. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny

**Tab. 12. Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (*guidelines*) a principech medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*).**

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií 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.

(reakce na připomínky k této první prezentaci). Návrh druhého vydání byl předložen k diskusi v srpnu 2005.

5. Definitivní verze prvního vydání byla zkompletována 11. 4. 2003, druhého vydání v září 2005.
6. Třetí přepracování je plánováno na rok 2007–2008.
7. 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 standardních kategorií, které uvádí tabulka 12. 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

Incidence mnohočetného myelomu činí v ČR 4/100 000. Přesně v roce 2000 byla incidence C90 3,8/100000 u mužů a rovněž u žen 3,8/100000. Tato informace je dostupná na adrese [http://www.uzis.cz/cz/publikac/knihovna\\_uzis\\_pdf/novot2000.pdf](http://www.uzis.cz/cz/publikac/knihovna_uzis_pdf/novot2000.pdf)

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.

## 3. Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření

Mnohočetný myelom se nejčastěji ohlašuje bolestmi kostí, příznaky zhoršené funkce ledvin, anémií, případně častými a závažnými infekcemi. Na myelom je nutno pomyslet u osob s neočekávanou či novou bolestí v zádech, která spontánně neustupuje, při snižování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy. Vzácnějšími prvními příznaky je hyperviskozita nebo poruchy koagulace ve smyru hypoi hyperkoagulace. Mnohočetný myelom se může projevat dalšími, méně obvyklými příznaky, které jsou podrobně popsány v odborné literatuře. Někteří nemocní jsou dlouho bez projevů nemoci a diagnóza je nezřídka odhalena při náhodném vyšetření krve nebo rentgenovém vyšetření, indikovaném z jiného důvodu.

Pro přehlednost shrneme příznaky mnohočetného myelomu do 5 bodů, každý z nich je důvodem k vyšetření s cílem potvrdit či nepotvrdit tuto nemoc.

1. Příznaky destrukce kostí:
  - déletrvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením tělesné výšky, nebo bolesti jiných kostí,

- 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.

U jednotlivého pacienta je možné zjistit buď pouze jeden, nebo více příznaků současně.

## 4. Vyšetření, která by měl provést obvodní (praktický) lékař u nemocných s výše uvedenými příznaky, z nichž plyne podezření na mnohočetný myelom

- Rentgenové vyšetření skeletu v bolestivé lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, či aplikaci obstríků, či jiné empirické léčby). Pokud rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvají déle než měsíc, zvážit podle dalších okolností odeslání této osoby na pracoviště, kde mohou indikovat MR či CT kosti.
- Sedimentace erytrocytů (velmi vysoká sedimentace signalizuje mimo jiné myelom).
- Kompletní krevní obraz (anémie, případně trombocytopenie, případně neutropenie může být projevem myelomu).
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru (vysoká koncentrace celkové bílkoviny signalizuje myelom, nízký albumin signalizuje obecně patologický proces).
- Koncentrace urey, kreatininu a elektrolytů včetně kalcia v séru (zhoršení funkce ledvin signalizuje mimo jiné myelomovou ledvinu, hyperkalcemie signalizuje vysoce agresivní myelom).
- Běžná elektroforéza bílkovin séra (detekuje monoklonální imunoglobulin ve vyšších koncentracích). Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru (izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu a snížení dalších signalizuje myelom).
- Vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesovy bílkoviny).
- Pokud jsou příznaky a některé z vyšetření potvrdí podezření, musí být nemocný člověk ihned poslán na specializované pracoviště, kde mají možnost toto podezření potvrdit.

## 5. Rozsah vyšetření prováděných ve specializovaných centrech s cílem potvrdit či nepotvrdit mnohočetný myelom a stanovit jeho prognózu

Kompletní vyšetření, které provede specializované pracoviště s cílem potvrdit nebo nepotvrdit mnohočetný

myelom, by mělo obsahovat následující informace z akreditovaných laboratoří:

### 5.1 Hematologická vyšetření

- kompletní krevní obraz, sedimentace,
- základní koagulační vyšetření doplněné případně o vyšetření na hyperkoagulaci. Při plánování operačního zákroku je užitečná informace o agregaci trombocytů.

### 5.2 Základní biochemická vyšetření

- urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P, bilirubin, jaterní enzymy, glykemie
- albumin v séru
- celková bílkovina v séru
- kyselina močová
- kreatininová clearance (měřená nebo vypočítaná)

### 5.3 Speciální vyšetření bílkovin

- 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 a to jak v moči, tak v krvi,
- kvantitativní denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu,
- kvantitativní denzitometrické stanovení lehkých řetězců v moči, buď v náhodném vzorku moče se vztahením na koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené ve vzorku moče sebraného přesně za 24 hodin,
- kvantitativní vyšetření polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů,
- je-li zavedena metoda, lze stanovit volné lehké řetězce v séru,
- viskozita plazmy při celkové bílkovině nad 100 g/l či klinických projevech hyperviskozity,
- beta-2-mikroglobulin, LDH a C-reaktivní protein jsou prognostickými znaky, při interpretaci beta-2-mikroglobulinu nutno přihlížet k funkci ledvin.

### 5.4 Zobrazovací vyšetření

- při podezření na mnohočetný myelom patří do standardního vyšetření rentgenové vyšetření skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní a bederní páteře, lebky, hrudníku, pánve a femurů.
- 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. Magnetická rezonance má potenciál informovat o patologické infiltraci kostní dřene a mimokostní propagaci.
- počítačová tomografie v cílených indikacích vyplývajících z klinického podezření nebo rentgenového snímku. CT nejpřesněji znázorňuje kostní strukturu, nerozpozná však tak dobře „měkkotkáňovou“ infiltraci v kosti jako MR.
- Radionuklidové vyšetření technecium difosfátem není pro diagnózu přínosné, neboť na rozdíl od karcinomu se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevychytává (*Bačovský, 2004*).

- Radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI) je přínosné v detekci kostních i mimokostních ložisek, pokud má pracoviště dostatečné zkušenosti v interpretaci výsledků. Principem vyšetření je vychytávání látky v myelomových mitochondriích, míra kumulace souvisí tedy s počtem buněk (*Myslivoček, 2003, 2004*).
- Radionuklidové vyšetření PET – není standardním vyšetřením. Kumulace v tomto případě závisí na metabolické aktivitě buněk a je výrazně ovlivňována léčbou. Přesné indikace pro toto vyšetření se vytvářejí. Jednou z vhodných indikací je kontrola po ozáření velkého ložiska a posouzení účinnosti dávky záření, případně monitorování nemoci, kde to není možné jinou metodou (například nesekreční myelom s magnetickým kovem v těle ztěžujícím MR vyšetření). Podrobné informace o zobrazovacích možnostech jsou citovaných publikacích Ščudly, Bačovského, Myslivečka a Nekuly.

### 5.5 Morfologická a další vyšetření kostní dřene

- Aspirát kostní dřene – výsledný počet plazmocytů (%) závisí na počtu neutrofilů z periferní krve; relativní počty plazmocytů (%) v myelogramu jsou pravidelně nižší než počty plazmocytů v histologickém preparátu.
- Biopsie lopaty kosti kyčelní s histologickým vyšetřením počtu plazmatických buněk a jejich klonality (kappa nebo lambda restrikce). Biopsie by měla být provedena a vždy, je-li podezření na mnohočetný myelom a přitom v myelogramu nejsou splněna kritéria nemoci (u hraničních stavů). Výhoda trepanobiopsie je možnost odběru dostatečného vzorku na další vyšetření, která přinášejí informace o prognóze.
- Cytogenetické vyšetření a FISH na klíčové aberace k určením prognózy

### 5.6 Význam cytogenetického vyšetření pro prognózu

Význam stanovení jednotlivých chromozomálních abnormalit u pacientů podstupujících vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací lze považovat za prognosticky zásadní. Nález translokace t(4;14)(p16;q32) snižuje medián přežití z 44,9 na 25,5 měsíců a translokace t(14;16)(q32;q23) z 41,1 na 15,7 měsíců. Přítomnost delece 17p13 snižuje dobu přežití na 19,5 měsíce oproti 50 měsícům u pacientů bez nálezů delece. Fonseca, et al. názorně ukázali rozdílné hodnoty počtu měsíců přežití při výskytu translokace (11;14)(q13;q32) – 51,0 měsíců, změně chromozomu č. 13 – 43,3 měsíce a kombinace změn t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) a delece v oblasti 17p13 – 24,7 měsíců (*Fonseca, 2005*).

Tyto nálezy potvrdili francouzští kolegové na velkém souboru nemocných (*Avet-Loiseau, 2005*). Podle nejnovějších poznatků týkajících se prognózy mnohočetného myelomu nabývají velkého významu změny spodních ramének 1. chromozomu, zejména genu CKS1B vyskytující se v oblasti 1q21 (*Shaughnessy, 2004*). Toto pozorování je nutné považovat za doposud neověřené.

Nejnovější poznatky definují na základě cytogenetické

Tab. 13. Prognostické indikátory (upraveno podle Fonseca, 2004).

Nepříznivá prognóza	Příznivá prognóza
<b>Cytogenetika</b>	
t(4;14) a t(14;16)	t(11;14)
hypodiploidie	hyperdiploidie
-13 a -17p13	normální chromozom č.13 a 17
Abnormální karyotyp	normální karyotyp
<b>Klinické a biologické projevy uvedených cytogenetických typů</b>	
nižší věk	vyšší věk
vysoké PCLI	nízký PCLI
izotyp IgA	izotyp IgG
Lambda LC	Kappa LC
rychlá odpověď	Pomalá odpověď
absence kostních lézí	kostní léze
vysoká hladina LDH	normální hladina LDH
plazmoblasty	LPL nebo změněná morfologie
cirkulující myelomové buňky	necirkulující myelomové buňky

analýzy velkého počtu pacientů dva typy mnohočetného myelomu s charakteristickými biologickými a klinickými projevy, jak uvedeno v tabulce 13. První typ je charakteristický hyperdiploidií, nízkým výskytem abnormalit 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32. Pacienti s tímto typem mnohočetného myelomu mají delší přežívání a vyšší expresi cyklinu D1. Při výskytu translokace t(11;14)(q13;q32) se pravděpodobná délka přežití odhaduje na 49,6 vs 38,7 měsíců bez nálezu této translokace. Druhý typ mnohočetného myelomu je reprezentován mnohočetnými chromozomálními zlomy, pseudo- nebo hypodiploidií, vysokým výskytem ztrát 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32, častěji s t(4;14)(p16;q32). Uvedené charakteristiky jsou v tabulce 13.

## 6. Stanovení diagnózy a klinického stadia mnohočetného myelomu

### 6.1 Stanovení diagnózy

Mnohočetný myelom je charakterizován monoklonálním imunoglobulinem, který však může být přítomen u relativně benigní jednotky (monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), ale také u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných nehodgkinových lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), ale i u nemaligních chorob a také u systémových chorob pojiva a jiných chronických zánětlivých stavů.

Mezi mnohými zmíněnými jednotkami je kontinuální přechod.

Diagnózu mnohočetného myelomu na rozdíl od velké většiny ostatních maligních chorob nelze stanovit pouze z jednoho histologického vyšetření. Vzhledem ke kontinuálnímu přechodu mezi monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem bylo nutno vytvořit klinická kritéria, jejichž cílem je arbitrárně odlišit mnohočetný myelom od monoklonální gamapatie nejistého významu a dalších stavů.

Diagnóza mnohočetného myelomu je obvykle potvr-

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

V německy mluvících zemích jsou používána Ossermanova kritéria, ve světě však nejširšího přijetí dosáhla kritéria podle Durieho a Salmona, která, ač poměrně stará, jsou stále aktuální a lze se jimi řídit (tab. 1 a 2).

V roce 2003 byla vytvořena nová kritéria International Myeloma Working Group. Jejich splnění vyžaduje histologii kostní dřene s průkazem klonality plazmocytů pomocí kappa- lambda barvení (viz tabulka 4), což je však podstatně dražší než cytologické hodnocení aspirátu kostní dřene.

Pokud je však diagnóza stanovena jednoznačně podle Durieho a Salmonových kritérií, lze považovat diagnózu za jasnou i bez splnění IMWG 2003 kritéria.

Ale i přes tato kritéria však často nelze rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamatii nejistého významu. Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu neuzavřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2–3měsíčních intervalech.

### 6.2 Stanovení klinického stadia

Podobně jako všechny maligní choroby je i mnohočetný myelom členěn do stadií, od nichž se odvíjí doporučení léčby.

Do roku 2005 bylo sice publikováno mnoho systémů pro stanovení klinických stadií a vyhodnocena jejich výpočetní schopnost. V rámci standardní praxe se však nejvíce rozšířilo používání klinických stadií podle Durieho a Salmona a od roku 2003 pak stanovení klinických stadií podle IMWG.

Klinická stadia podle Durieho a Salmona jsou uvedena v tabulce 3.

Pro osoby, které splňují kritéria IA stadia mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona, se doporučují pouze pravidelné kontroly a případně léčba bisfosfonáty. Bisfosfonáty u nich sice nevedou k oddálení přechodu do symptomatického myelomu, ale jejich podávání významně snižuje počet pozdějších kostních komplikací. Pro pacienty v klinickém stadiu IA nepřináší užitek okamžité zahájení klasické protinádorové léčby.

Výjimkou (u nichž je vhodné zahájení léčby) jsou ti pacienti s nemocí v IA klinickém stadiu, Durieho a Salmona, kteří splňují například Faconova kritéria časné progresy (viz tab. 10). U nich je již zahájení léčby považováno za možné.

Tab. 14. Doutnající a indolentní myelom podle IMWG 2003.

1. monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči,
2. monoklonální plazmatické buňky v aspirátu nebo v biopsii kostní dřene,
3. nejsou splněna kritéria mnohočetného myelomu podle IMWG, MGUS nebo solitárního plazmocytomu.
Poznámka: tato kritéria IMWG pro doutnající myelom se shodují s kritérii IA stadia mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona.



Pro nemocné v klinickém stadiu I, kteří jsou bez příznaků nemoci, nebo mají nevelké, stabilní postižení po dobu sledování, byl také používán termín indolentní nebo též doutnající mnohočetný myelom. Temíny indolentní a doutnající myelom, jejichž kritéria byla publikována, nemají bezprostřední praktický význam z hlediska zásadní otázky: „léčit či neléčit?, protože se v obou případech jednalo o nemocné IA, kdy se doporučuje neléčit (Greipp, 1992, Malpas, 1998), (tab. 14).

Klinická stadia IMWG (tab. 5) navazují na stanovení diagnózy podle kritérií IMWG (tab. 4), která mnohočetný myelom IA podle Durieho a Salmons nepovažují ještě za mnohočetný myelom.

Považujeme za vhodné zde ještě jednou zdůraznit, že klinická stadia podle Durieho a Salmons mají jednak prognostický význam a jednak vyčleňují klinické stadium IA, u něhož se nepovažuje zahájení léčby za vhodné. Naproti tomu prognostická stadia IMWG jsou platná pro pacienty s mnohočetným myelomem stanoveným podle IMWG, kdy je již vždy indikována léčba.

## 7. 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 komplikací jeho léčby (febrilní neutropenie, hyperkalcemie apod.),
- klinická patologie hodnotící nejen excise tkáně, ale i biopsie kostní dřevě,
- kompletní spektrum zobrazovacích metod pro vyšetření skeletu
- lékárna vydávající cytostatika,
- hemodialyzační jednotka, schopná poskytnout 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 informací pro nemocné a jejich rodiny.

## 8. Indikace k zahájení léčby

### 8.1 Přehled klinických zkušeností

Chemoterapie je indikována v případě symptomatické fáze mnohočetného myelomu (klinické stadium II a III podle Durieho a Salmons), naopak není obvykle indi-

kována u pacientů s mnohočetným myelomem klinického stadia IA 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 IA) zůstávají i bez léčby stabilní po značně dlouhou dobu (tab. 3). Zahájení léčby u této skupiny pacientů bylo testováno dvěma prospektivními randomizovanými studiemi. 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 časné progresy. Medián intervalu do progresy nemoci byl u těchto pacientů 8 měsíců (Dimopoulos, 1993, Nekula, 2003, 2004).

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 časné progresy (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 progresy 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 podle 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 jednoznačně difuzní infiltrace v MR obraze mají prognózu horší. Závěrem tohoto odstavce lze shrnout, že přítomnost jakéhokoliv příznaku mnohočetného myelomu (C – calcium) zvýšená hladina kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit, R – renální insuficience. A – anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy a B – bone, osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza je indikací k zahájení léčby. Zásadou je zahájit léčbu před vznikem velkého, nevratného poškození organismu, které omezuje další léčebné postupy (Študla, 1997, 2001).

## 8.2 Doporučené indikace k zahájení léčby

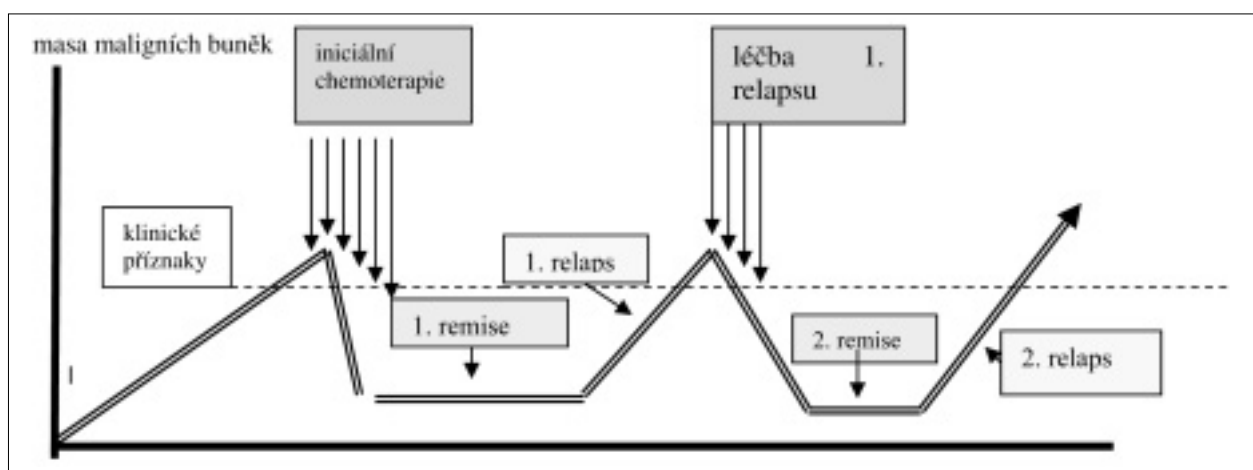
- U pacientů bez osteolytických ložisek s doutnající nebo indolentní formou mnohočetného myelomu má být léčba odložena až do doby, kdy se objeví známky progresu nemoci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Tito nemocní by však měli být pečlivě monitorováni ve tříměsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a u Bence Jonesova a nesekrečního typu myelomu sledování hladin volných lehkých řetězců v krvi). Morfologické vyšetření kostní dřevě a radiografické zobrazení skeletu je třeba opakovat méně často než uvedená biochemická vyšetření. Indikace k opakovanému vyšetření kostní dřevě nebo k provedení kontrolních snímků skeletu se odvíjejí od případných nových příznaků nebo nálezů. Vyšetření kostní dřevě (případně radiografie skeletu) je také vhodné v případě jakéhokoliv podezření na „hyposekreční“ progresi nemoci u oligosekrečních a nesekrečních typů mnohočetného myelomu anebo při podezření na progresi nedoprovázenou vzestupem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- U pacientů s mnohočetným myelomem a radiologickým průkazem jednoho či více kostních ložisek 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.
- V případě nepřítomnosti rtg ložisek a přítomnosti jednoznačného patologického nálezu na MR (kostní infiltráty) je nutno zhodnotit další nálezy a zvážit zahájení protimyelomové léčby (stupeň doporučení

C, úroveň důkaz IV).

- Denzitometricky potvrzená závažná osteoporóza (-2,0 SD a nižší) s nálezem MR infiltrace skeletu je vysoce rizikovou situací s nutností zvážit zahájení léčby i bez detekce ložiskové osteolýzy na rentgenovém snímků (stupeň doporučení C důkaz IV).
- Izolovaný pozitivní nález na MIBI či PET vyšetření při negativním rtg vyšetření nelze interpretovat jako posun do vyššího klinického stadia podle Durieho a Salomona a být signálem k zahájení léčby, neboť mezi pozitivou a negativitou těchto vyšetření je široká šedá zóna. Tato vyšetření přinášejí cenné informace. Následující CT či MR, případně PET-MR fúze podezřelé lokalizace může s přihlédnutím k dalším okolnostem vést k zahájení léčby.
- Doporučení pro zahájení léčby je též shrnuto v tabulce 10 a v tabulce 11 jsou vyjmenovány nejvýznamnější prognostické znaky

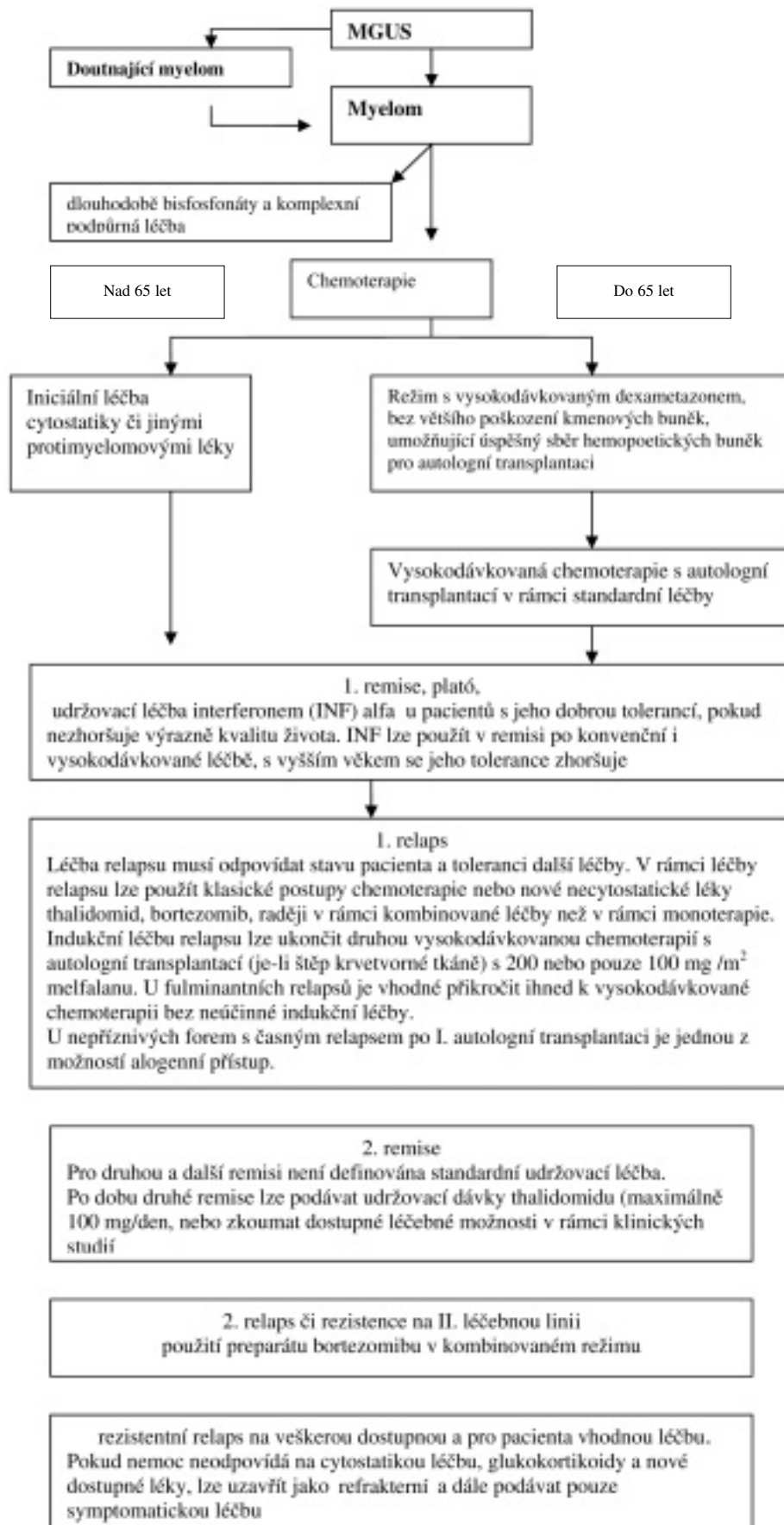
## 9. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom je ve většině případů nevléčitelnou nemocí. Pokud je nemoc citlivá na léčbu, obvykle se dosáhne remise nemoci jejíž délka je individuálně variabilní (měsíce až roky), pak většinou následuje relaps nemoci a pokud je relaps zvládnut, dostává se pacient do druhé remise, která je obvykle kratší než remise první. Schématicky je to znázorněno na obrázku 1. Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexně, tedy jak protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciální léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat v při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciální léčby nezablokujeme další kroky, například použití vyšší dávky alkylačních cytostatik může (Ščudla, 2003).



**Obr. 1.** Schéma léčby mnohočetného myelomu. Délka remisí závisí dominantně na míře agresivity nemoci, ale také na léčbě. Relaps během kratšího intervalu než 12 měsíců je považován za nepříznivý prognostický faktor.

V rámci pojednání o léčbě bude v následujícím textu rozebrána iniciální protinádorová léčba, postupy v průběhu remise a léčba relapsu. Možnosti protinádorové léčby z pohledu roku 2005 uvádí obrázek 2.



## 10. Volba úvodní chemoterapie

V současnosti musí lékař a pacient volit mezi následujícími možnostmi:

- kombinovaná chemoterapie s dominantním postavením alkylačních cytostatik. Výhodou polychemoterapie je rychlejší nástup účinku a vyšší počet léčebných odpovědí oproti monoterapii.
- 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.
- léčba melfalanem a prednisonem – která byla a stále je považována za referenční standard a používána v randomizovaných klinických studiích, které hodnotí přínos nových léků u nemocných nevhodných k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krevetvorných buněk.
- monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem, doplněná případně o prednison.

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 více než je běžné při standardní léčbě. Přínosem může být také začlenění nových perspektivních léků do léčebného procesu, které se ve standardní léčbě nepoužívají. Nové léky jsou zkoušeny u nově diagnostikovaných nemocných jen v rámci klinických studií. Za zmínku stojí průběžně lepší výsledky režimu melfalan, prednison (MP) + thalidomid oproti režimu MP (Palubo, 2004) a průběžně výsledky francouzské randomizované studie IMF 99-06, kde tato kombinace (MP+ thalidomid) má lepší léčebnou odpověď jak oproti režimu MP, tak i léčbě polovičním myeloablativním režimem se 100 mg/m<sup>2</sup> melfalanu (2x) u starších nemocných (Facon, 2005).

Nové léky mohou v průběhu dalších 3–5 let zásadně pozměnit podobu zlatého standardu pro léčbu nově diagnostikovaných onemocnění, zvláště pak u starších nemocných. Do té doby však je nejlepší používat současný zlatý standard a případně maximálně možný počet nemocných zařazovat do běžících klinických studií.

### 10.1 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostaticích

#### 10.1.1 Základní charakteristika těchto režimů

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 než monoterapie, 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, Demirel, 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 melfalanem a prednisonem, 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 ale nepravděpodobné, aby se účinnost chemoterapie ABCM zásadním způsobem lišila od účinnosti ostatních režimů (například VMCP/VBAP) (Kelly, 1998).

#### 10.1.2 Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů s dominantním postavením alkylačních cytostatik

- **Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch z hlediska délky přežití před monoterapií melfalanem a prednisonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a), léčba polychemoterapií má rychlejší nástup účinku, což je spojeno s rychlejším zlepšením kvality života. Kombinovanou polychemoterapii s alkylačními cytostatiky je možné použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pokud je v plánu použití polychemoterapeutického režimu, doporučuje se režim VBMCP, ABCM, MOCCA, VMCP či jiný 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 důkazu Ib).

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

### 10.1.3 Poznámka k iniciální léčbě kombinovanými režimy s alkylačními cytostatiky

V roce 2005, kdy jsou pro léčbu relapsu dostupné thalidomid a bortezomib, léky s výraznou neurotoxicitou, je vhodné volit takové polychemoterapeutické režimy, které neobsahují vinkristin či jiné neurotoxicke léky, neboť přetrvávající projevy neurotoxicity by zablokovaly použití thalidomidu.

Domníváme se, že není vhodné stavět vedle sebe na stejnou úroveň polychemoterapeutické režimy s monoterapií melfalanem, aniž by se podtrhlo, že rychlejší nástup účinku polychemoterapeutických režimů je spojen s rychlejším ústupem příznaků nemoci. 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 extraoseálními 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 poškození těla pacienta touto chorobou. Perorální léčbu vyhrajujeme pro pacienty s nevelkými symptomy, u nichž předpokládáme, že výsledky agresivnější chemoterapie by nevyvážily komplikace touto léčbou způsobené.

## 10.2 Polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů

### 10.2.1 Režim VAD (vinkristin adriamycin a dexametazon) a jemu 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 katétru 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 prednisone, léčebné odpovědi však dosahuje rychleji. Často je diskutována otázka, kolik účinku je způsobeno dexametazonem a jak moc přispívají cytostatika. Zde připomeneme starší práci z MD Anderson, u nemocných s primárně rezistentní chorobou dosáhla chemoterapie VAD 33 % léčebných odpovědí, zatímco monoterapie dexametazonem pouze 25 %. U relabujících onemocnění byla léčebná odpověď pozorována u 58 % pacientů léčených chemoterapií VAD a u 21 % nemocných léčených monoterapií dexametazonem. Z těchto starších studií je zřejmé, že dexametazon je účinný lék, na výsledném efektu se však výrazně podílejí také současně podaná cytostatika (*Alexanian, 1986, 1988, 1990, Adam, 1993*).

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, Abrahamson, 1996*).

### 10.2.2 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 % a kompletní remise u 7 % pacientů (*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 lze považovat režimy VAD a VID za rovnocenné, oba mají svoje výhody a nevýhody. 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 a rizika paravazace adriamycinu při podání do periferní žíly a také nutnost hospitalizace.

Randomizované testování těchto dvou režimů provedli

němečtí autoři (*Goldschmidt 2005*). V počtu léčebných odpovědí není mezi režimy VAD a VID signifikantního rozdílu. Režim VID má svoje výhody, nejvyšším je asi absence problémů s i.v. aplikací a problémy s paravazací adriamycinu, nevýhodou byla výraznější hematotoxicita, která si vyžádala redukci dávky o 2 mg/m<sup>2</sup> v prvním cyklu (z 10 na 8 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1. až 4. den) a sledování hematologické tolerance (toxicity) a podání plné dávky pouze osobám s dobrou hematologickou tolerancí. Nezanedbatelnou nevýhodou jsou ale vyšší náklady na idarubicin ve srovnání s adriamycinem. To je zřejmě důvodem, proč ve studiích organizovaných touto skupinou později je opět používán VAD a ne VID. Na rozdíl od režimu VAD je u režimu VID doporučována opatrnost u pacientů s renální insuficiencí.

### 10.2.3 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 snížit aktivitu nemoci v případě závažné komplikace, například při hyperkalcemii, kompresivním míšním syndromu aj. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**

### 10.2.4 Poznámky k režimu VAD a jemu podobným režimům

Adriamycin ve spojení s vysokými dávkami dexametazonu má trombogenní potenciál. Většina maligních nemocí navozuje hyperkoagulační stav a trombotickou diatézu, která je pro šíření maligní nemoci výhodná. Adriamycin s dexametazonem ji dále potencují a proto je tato léčba spojená asi s 10–15 % rizikem trombotické příhody. Z tohoto pohledu je považováno za vhodné podávání nízkomolekulárního heparinu po celou dobu indukční léčby až do transplantace kostní dřeně, jak je dále uvedeno a doloženo v části 16.1.

V průběhu nemoci je důležité registrovat klinické projevy neurotoxicity vinkristinu a včas na ně u postižených osob reagovat snížením dávky či vysazením vinkristinu, z důvodu uvedených v odstavci o polychemoterapeutických režimech.

Klasickou formou aplikace režimu VAD jsou kontinuální 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 bytí 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 fle-

bitidy. 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.

Pokud dojde k paravazaci či flebitidě, je vhodné postupovat podle doporučení uvedeného v kapitole „Žilní přístupy“ knihy *Obecná onkologie*, Grada 2003.

Idarubicin má nespornou výhodu v perorální aplikaci. V České republice je běžnější režim VID nebo CID (vinkristin nebo cyklofosfamid 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/m<sup>2</sup> a původní, plnou dávku podávají jen pacientům s excelentní hematologickou tolerancí prvního redukovaného režimu VID. S touto úpravou již neměl režim VID rozdílnou toxicitu od režimu VAD. V širším uplatnění režimu VID brání podstatně vyšší náklady za idarubicin (*Goldschmidt, 2005*)

## 10.3 Vysoké dávky dexametazonu

### 10.3.1 Základní informace o léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů

Dexametazon je nejúčinnější 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.

Nutná prevence (profylaxe) vředové choroby H2 blokátory či inhibitory protonové pumpy.

**10.3.2 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 IIa).**

**Tato léčba je také vhodná pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít režim VAD (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

**10.3.3 Poznámka k léčbě vysokými dávkami glukokortikoidů**

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 gamopatie, Masarykova univerzita, 1999. Dexametazon bez adriamycinu má zřejmě o něco menší trombogenní potenciál. Ale i v tomto případě je vhodné zohlednit ostatní obecná rizika trombembolismu a případně přidat profylaktické zajištění. Pacient by měl být informován o všech nežádoucích účincích dexametazonu, je vhodné, aby tyto byly uvedeny v písemné informaci, kterou pacient od lékaře obdrží.

**10.4 Melfalan s prednisonem**

**10.4.1 Základní informace o této léčbě**

Pokud se melfalan p.o. podává v dávce 6–8 mg/m<sup>2</sup> s prednisonem v dávce 40–60 mg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních 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 léčebná odpověď 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 melfalan velmi často podáván společně s prednisonem. Melfalan je podáván po 4 dny, denní dávka se v jednotlivých studiích pohybuje od 7 do 12 mg/m<sup>2</sup>. Intervaly mezi těmito cykly jsou 3–4 týdny (Myeloma Trialist Collaborative Group, 1998).

Alternativní vyjádření dávky melfalanu používané nesto-

rem myelomu, profesorem Kylem a také německými autory je: „Celková dávka na jeden cyklus je 1–1,5 mg/kg rozdělená do 4–7 dnů a dále upravovaná podle 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 zdatelnému poklesu počtu bílých krvinek (k myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky (Bergsagel, 1995, 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 (Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998).

Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit jejich následný sběr (Tricot, 1995, Demirez, 1996, Clark 1998).

**10.4.2 Doporučení pro podávání melfalanu**

- **Melfalan v monoterapii nebo s prednisonem je možno použít pro iniciační léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).**
- **Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být > 1x10<sup>9</sup>/l a počet trombocytů > 75x10<sup>9</sup>/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 podle ní upravit dávku v dalším cyklu.**
- **V případě že prednison by vedl k závažným komplikacím (dekompenzace diabetu), je vhodné podat**



pouze melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- 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.

## 10.5 Cyklofosamid s nebo bez prednisonu

### 10.5.1 Základní informace o monoterapii cyklofosamidem

V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že cyklofosamid 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 cyklofosamidu 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 cyklofosamidu 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 cyklofosamidu 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 cyklofosamidu.

Další, zde nezmiňovanou alternativou pro pacienty s nízkými počty neutrofilů a trombocytů, je podávání cyklofosamidu denně v dávce 2–3x 50 mg spolu s prednisonem (10–20 mg) až do dosažení maximální léčebné odpovědi (Weerdt, 2001). K uvedené dávce perorálního cyklofosamidu lze zvolit jakýkoliv glukokortikoidní režim, včetně kombinace s vysokými dávkami dexametazonu podobnými režimu VAD.

### 10.5.2 Doporučení pro podávání cyklofosamidu

- **Cyklofosamid 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 důkazu Ib).**
- **Cyklofosamid je možné podávat jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (600–800 mg i.v. 1x týdně), lze však také podávat dlouhodobě perorálně (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plató a pak být ukončena.**
- **Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosamidu pacientům s renální insuficiencí.**  
Monoterapie cyklofosamidem ve výše uvedených dávkách není vhodná pro pacienty s agresivním a komplikacemi provázeným mnohočetným myelomem, u nichž je pravděpodobné, že budou přiměřeně tolerovat polychemoterapii.

## 11. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

### 11.1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

V 90. letech dvacátého století se výrazně zvýšilo používání této léčebné alternativy s cílem prodloužit celkové přežití. Léčba je v dnešní době považována za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 60–70 let podle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin. V našich podmínkách do 65 let, vždy však s přihlédnutím k biologickému věku nemocného. Nemocní léčení konvenční chemoterapií mají medián přežití kolem 4 roků, nemocní léčení autologní transplantací (AT) kolem 5 roků. Klíčovým rozhodnutím je vhodnost nemocného pro provedení AT, která je bezpečnou léčebnou metodou. Mortalita spojená s vysokodávkovanou chemoterapií je obvykle menší než 5 %, u nově diagnostikovaných jedinců pod 3 %. Běžná interní onemocnění nejsou kontraindikací. Nejde o kurativní léčebný postup, neboť nemoc relabuje u > 90 % pacientů. Tato léčebná možnost však nabízí nemocným dlouhodobé přežití kolem 15–20 % po 10 letech.

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m<sup>2</sup>, nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci (zpravidla režimem s vysokodávkovaným kortikoidem). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití novějších léků thalidomidu a bortezomibu nepoškozuje kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový podobně jako časné přihojení štěpu (Cavo, 2005, Lokhorst, 2005, Harousseau, 2005, Jagannath, 2005).

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky 5 randomizovaných klinických studií (francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC 7 a francouzské MAG 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčení ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí (5 %, 15 %, 11 %, 8 % a neuvedeno při konvenční léčbě vs. 22 %, 17 %, 30 %, 44 % a neuvedeno při AT), významně delší dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90 a MRC7; Pethema; mediány 18, 21, 33, 19 a 19 měsíců při konvenční léčbě vs. 28, 25, 43, 31, 24 měsíců při AT) a významně celkově delší přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM90 a MRC7; mediány 44, 53, 56, 42, 50 měsíců při konvenční léčbě vs. 57, 58, 62, 54 a 52 měsíců (Attal, 1996, Child, 2003, Bladé, 2003, Femand, 2005, Barlogie, 2003). O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje. Snahou je vytipovat určité skupiny lidí, která nemá přínos z AT a tu zatížit novými léky. Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) je méně podstatný problém řešený v 5 randomizovaných klinických studiích (Putkonen, 2005, Attal, 2003, Goldschmidt, 2005, Cavo, 2005). Průběžné výsledky



potvrdily lepší léčebnou odpověď a dobu do relapsu ve 4 z 5 studií. Již zralá data z francouzské studie IFM 94 potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro nemocné nedosahující uspokojivé léčebné odpovědi (> 90 %) po provedení první AT (Harousseau, 2005). Bohužel ani dvě AT nevedou k zásadnímu prodloužení klidového období. U prognosticky nepříznivé skupiny nemocných není tandemová AT přínosem (Harousseau, 2005, Barlogie, 2005). V případě relapsu po delším klidovém období je AT možno účinně opakovat (Křivanová, 2004) a asi nikdy nebude objasněno, který z postupů je lepší (druhá odložená vs tandemová AT). 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 modalitě ihned zpočátku léčby (Ferland, 1998).

Většina center podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m<sup>2</sup>) 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 (Lahuerta, 1999, Lokhorst, 1999). Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m<sup>2</sup> melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m<sup>2</sup>) vhodnou pro seniory a nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podávání plné dávky. Po této nižší dávce obvykle nebývá mukozitida. Boccadoro prokázal přínos i schůdnost i u seniorů. Autologní transplantace se sníženou dávkou melfalanu z 200 mg/m<sup>2</sup> na 100 mg/m<sup>2</sup> v myeloablativním režimu byla podána 2x u nejméně 2/3 ze zařazených starších nemocných v randomizované studii (Palumbo, 2004). Z řady důvodů však je u starších nemocných preferován neagresivní přístup. Ve francouzské studii IFM 99–06 dosáhl režim 2x100 mg/m<sup>2</sup> melfalanu s podporou periferních kmenových buněk vyššího počtu léčebných odpovědí oproti standardnímu režimu melfalan prednison (PR 71 % vs. 34 %), ale ne oproti režimu MP s přidáním thalidomidu (PR 71 % vs. 84 %) (Facon, 2005).

Čištění (purging) odseparovaných kmenových buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) snižují kontaminaci nádorovými buňkami. Tyto postupy jsou však nákladné a v současnosti jsou k dispozici opakované důkazy, že použití ekonomicky nákladného „purgingu“ dosahuje celkově podobných výsledků (Rasmussen, 2002, Stewart, 2001), ale nemocní jsou díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí (Goldschmidt, 2000).

### 11.2 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 Ia).**
- **Pacienti ve věku 65–75 let v dobrém celkovém stavu**

(*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s redukovanou dávkou melfalanu na 100 mg/m<sup>2</sup> podanou dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa), ale pro tuto věkovou skupinu se zdá využití standardních režimů s přidáním nových léků větším přínosem s menší zátěží (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- **V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Neexistují data z klinických studií, která by doporučovala 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/m<sup>2</sup> bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Opakovaná (tandemová) autologní transplantace by měla být použita u nemocných, kteří nedosáhli po první vysokodávkované chemoterapii léčebné odpovědi lepší než pokles paraproteinu > 90 % od vstupních hodnot (VGPR = *very good partial remission*). Měla by být používána především v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **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).**

## 12. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

### 12.1 Základní informace o léčbě s pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity (Gahrton, 1996, Harousseau, 2005) a pouze malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21–36 % (Gahrton, 2001) a je výsledkem kombinace několika faktorů (toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce). Potenciálním přínosem alogenní transplantace může být dosažení plató fáze na křivce přežití po 5 letech od provedení transplantace (Barlogie, 2004), ovšem za cenu vysoké peritransplantační mortality především v prvním roce.

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace jsou v posledních letech využívány nemyeloablativní přípravné

režimy (Maloney, 2003, Kroger, 2002), dlouhodobější výsledky však prozatím nejsou známy, pravděpodobnost přežití 2–3 let od transplantace po nemyeloablativním režimu je udávána v rozmezí 70–78 % (Maloney, 2003, Kroger, 2002). Recentní práce shrnující výsledky alogenních transplantací u 229 pacientů s myelomem po redukováném přípravném režimu udává peritransplantační mortalitu do 1 roku 22 % a pravděpodobnost 3letého přežití po transplantaci pouze 41 % (Crawley, 2005). Jako faktory negativně ovlivňující přežití jsou udávány chemorezistentní onemocnění, více než 1 předchozí transplantace a ženské pohlaví dárce v případě, že příjemce je muž. Provedení alogenní transplantace by mělo být prováděno u nově diagnostikovaných nemocných výhradně v rámci klinických studií a z etických důvodů jen u nemocných s velmi špatnou prognózou. U časně relabujících nemocných po autologní transplantaci (do 12 – 24 měsíců) jde o možnou léčebnou metodu relapsu onemocnění. Pacient by měl být vždy řádně poučen o možných rizicích a vlivu na kvalitu života této léčebné alternativy. Upřednostněna by však měla být spíše léčba s využitím nových léků.

## 12.2 Doporučení pro alogenní transplantaci

- **Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Alogenní transplantace u nemocných s mnohočetným myelomem by měly být prováděny nejlépe v rámci klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Za možné kandidáty lze považovat pacienty ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

## 13. Interferon alfa – jeho místo v udržovací léčbě

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 vysokodávkované 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.

### 13.1 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.

### 13.2 Udržovací léčba interferonem alfa

#### 13.2.1 Interferon alfa v monoterapii

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). V uvedené metaanalýze však nejsou zahrnuty výsledky studie, která proběhla v USA, v níž nebyl prokázán přínos interferonu

alfa (Barlogie, 2003). 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.

### 13.2.2 Kombinovaná udržovací léčba: interferon alfa a glukokortikoidy

Kombinovaná udržovací léčba interferonem alfa glukokortikoidy byla testována ve dvou studiích, z nichž vyplynulo, že kombinace nízké dávky prednisonu, 25 mg 3x týdně spolu s 3 mil. j. interferonu alfa nepřinesla signifikantní prodloužení remise a přežití (Ludwig, v tisku), zatímco kombinace uvedené dávky interferonu alfa s 50 mg prednisonu vedla ve studii SWOG k prodloužení mediánu remise z 9 na 19 a délky přežití z 46 na 57 měsíců (Salmon, 1998). V italské studii k uvedené standardní udržovací dávce interferonu alfa přidali 40 mg dexame-tazonu vždy první 4 dny v měsíci. Medián remise byl o 7 měsíců delší (Boccardo, 1997).

Klinická studie 4W srovnávala sekvenční podávání tří-měsíčních bloků interferonu alfa a měsíčního bloku dexametazonu s monoterapií interferonem alfa. Mezi uvedenými bloky byla vždy měsíc pauza. Mezi oběma způsoby nebylo signifikantního rozdílu v délce remise (Hájek, 2005).

Z uvedených prací lze usoudit, že vyšší dávky glukokortikoidů přidané k interferonu alfa mohou potencovat vliv interferonu alfa na délku remise i přežití. Vysoké a dlouhodobě podávané dávky glukokortikoidů však způsobují u mnohých osob závažné nežádoucí účinky, což je zřejmě důvodem nevelkého počtu studií, testujících tento způsob udržovací léčby. Vzhledem k potenciálním komplikacím, které vyplývají z vysokých dávek glukokortikoidů, byt lepší výsledky kombinované léčby byly potvrzeny dvěma randomizovanými studiemi, nedovolujeme si ještě tento postup doporučit jako vhodný standard, ale spíše jenom jako alternativu udržovací monoterapie interferonem alfa.

V případě podávání interferonu alfa je nutné zdůraznit, že nežádoucí účinky provázející tuto léčbu nesmí převážit její potenciaální přínos. Považujeme za zásadní seznámit pacienta se skutečností, že uvedená udržovací léčba interferonem alfa má v průměru potenciál prodloužit medián přežití o 7 měsíců, jak vyplývá z metaanalýzy, kombinovaná udržovací léčba s vyššími dávkami glukokortikoidů zřejmě o něco déle. Pacient sám musí zvážit, zda potenciaální přínos převáží subjektivní nežádoucí účinky a dlouhodobé zhoršení kvality života (Blade, Estere, 2000).

Nejsou dostupné jednoznačné údaje umožňující identifikovat pacienty s pravděpodobným významným přínosem

interferonu alfa, ani údaje umožňující definovat optimální dávku a délku léčby.

### 13.3 Nutnost monitorování vedlejších účinků 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. Interferon alfa však indukuje autoimunitní projevy (hypothyreóza, psoriáza) a má četné další, byť méně frekventní nežádoucí účinky. Lékař indikující interferon alfa je musí znát a v průběhu léčby po nich pátrat. Kontroly TSH v intervalu 6–12 měsíců jsou u pacientů léčených interferonem alfa velmi vhodné. Přibližně u 20–25 % pacientů se a v průběhu léčby prokáže intolerance interferonu alfa. Lékař, podávající interferon alfa, musí být obeznámen se všemi možnými, častými i vzácnými nežádoucími účinky interferonu alfa, neboť jedině ten lékař, který je zná, je může rozpoznat.

### 13.4 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 vysokodávkované chemoterapii (úroveň důkazu Ia). Není dostatek údajů pro doporučení optimální délky udržovací terapie. Standardní dávka je 3 mil. jednotek 3 x týdně s.c.**
- **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).**
- **Současné podávání interferonem alfa a vyšší dávky glukokortikoidů dosáhlo lepších výsledků než monoterapie interferonem alfa, z obavy z komplikací navozených uvedenou dávkou glukokortikoidů však tuto udržovací léčbu uvádíme jen jako alternativu monoterapie interferonem alfa.**

### 14. Léčení relabující, nebo refrakterní nemoci

#### 14.1 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.

#### 14.2 Relabující / progredující 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,
- cyklofosamid podávaný 1x týdně,
- polychemoterapeutické režimy,
- VAD nebo podobné režimy,
- perorální idarubicin v monoterapii nebo v kombinaci léčbě,
- vysoké dávky dexametazonu,
- vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk,
- velkoobjemová radioterapie typu *hemibody irradiation*,
- thalidomid v monoterapii nebo v kombinaci s glukokortikosteroidy či cytostatiky,
- bortezomib v případě nejméně druhého relapsu onemocnění či rezistence na léčbu prvního relapsu onemocnění v monoterapii či kombinaci s kortikoidy.

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), nebo 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 vysokodávkované chemoterapie za sebou (Křivanová, 2004). 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 (Tricot, 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).

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.

#### 14.3 Nové léky v léčbě relapsu onemocnění

Nové léky jako thalidomid, bortezomib (Velcade), revlimid a actimid, trioxid arseniku a další, jsou postupně podrobovány ověřování účinnosti u relabujících či nově diagnostikovaných nemocných. Zatímco revlimid, actimid a trioxid arseniku patří mezi studiové léky, thalidomid je v léčbě relapsu používán již více než 6 let a bortezomib byl na základě klinických studií záhy po zahájení testování uvolněn v roce 2003 pro léčbu druhého relapsu onemocnění. Léčba těmito léky je velmi účinná u relapsu onemocnění. Jejich účinnost je umocněna kombinací s kortikoidy a proto je vhodným opatřením použít tyto léky současně ihned od zahájení léčby. Je zjevné, že tyto léky mají sice větší potenciál zklidnění mnohočetného myelomu na delší období než konvenční chemoterapeutické režimy, ale podobně jako ostatní dostupná terapie nevede jejich použití k vyléčení. Přesto se v dnešních podmínkách daří dosáhnout optimální volbou první léčebné linie ve formě autologní transplantace s následnou účinnou léčbou relapsu onemocnění s použitím retransplantace nebo režimu s thalidomidem 10letého přežití nemocných v 30 % případů oproti méně než 5 % případů při použití konvenční léčby (Barlogie, 2003, Tricot, 2003).

#### 14.4 Thalidomid

Na konci minulého století 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 (50–70 %) byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (Rajkumar, 2002, Dimopoulos, 2001, Palumbo, 2001, Weber, 2003). Thalidomid je zkoušen v řadě různých schémat v rámci indukční, konsolidační i udržovací léčby u relabujících či na první léčebnou linii refrakterních nemocných s MM (Alexanian, 2002, Barlogie 2001, Thomas, 2000, Dimopoulos, 2003, Rajkumar, 2003). Je velmi účinný, zvláště pak v kombinaci s dexametazonem (Palumbo, 2002, Weber, 1999). Je rovněž zkoušen u nově diagnostikovaných nemocných s MM.

U thalidomidu jsou známy první dlouhodobější výsledky léčby. Studie fáze II započatá Arkansaským centrem v roce 1998 hodnotila celkem 169 pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním, kteří byli léčeni thalido-



midem bez kombinace s jinými léky. U 50 % pacientů poklesla hladina monoklonálního proteinu alespoň o 25 procent, toto zahrnuje 33 % pacientů s poklesem o více než 50 procent a 11 % pacientů dosáhnuvších celkové remise, tedy úplné vymizení monoklonálního proteinu. Po 4 letech sledování zůstávalo v celkové remisi 9 % pacientů, a 25 % stále žilo (Barlogie, 2001). Podle analýzy z konce roku 2003 téměř po 5 letech sledování žilo 48 % ze 79 nemocných bez cytogenetických abnormalit a jen 7 % z nemocných se vstupně přítomnou cytogenetickou abnormalitou, přičemž nejhůře se vedlo nemocným s delecí chromozomu 13 a hypodiploiditou (Barlogie, 2003). Výsledky monoterapie thalidomidem nebo kombinovaných režimů s thalidomidem ve studiích fáze II z pracovišť mimo USA analyzoval Dimopoulos a spol. Jednalo se ve většině případů o velmi předlžené nemocné, kteří dostali nejméně tři a více léčebných linií před nasazením thalidomidu. Dávka se pohybovala od 50 do 800 mg, celková léčebná odpověď byla 28–48 % a odhadované jednoleté přežití bez progresu onemocnění 23–50 % (Dimopoulos, 2003). Autoři shrnují, že thalidomid v monoterapii potvrdil výsledky amerických kolegů, že je velmi účinným lékem s léčebnou odpovědí asi u jedné třetiny velmi předlžených nemocných a prodlužuje délku přežití asi o 1 rok (Dimopoulos, 2003). Thalidomid je účinným lékem v udržovací léčbě, na kterou nemocný přechází po vstupní vyšší indukční dávce thalidomidu nebo je tato udržovací léčba nasazena po konvenční či transplantační léčbě, nebo je od začátku použita nízká dávka thalidomidu (zpravidla v kombinaci s dexametazonem) vhodná k dlouhodobé udržovací léčbě (Durie, 2002, Palumbo, 2001, Yakoub-Agha, 2002). Randomizované studie by měly potvrdit tento fakt. Nepřímým důkazem pozitivního vlivu thalidomidu v monoterapii na dlouhodobé přežití je analýza francouzských kolegů, kteří srovnali v analýze 3leté přežití nemocných léčených thalidomidem v relapsu (n = 35) s historickým kontrolním souborem (n = 53) a zjistili o 25 % lepší výsledky (65+/-8 % vs. 40+/-7 %) pro soubor nemocných dostávajících thalidomid (Fawaz, 2002).

Kombinace thalidomidu s dexametazonem má své experimentální opodstatnění (Mitsiades, 2002). Vstupní studie prokázala léčebnou účinnost až u 50 % velmi předlžených nemocných s MM (Weber, 1999) a úspěšné použití kombinace u nemocných rezistentních na dexametazon či thalidomid v monoterapii (Anagnostopoulos, 2003). Následné studie fáze II potvrdily, že přidání dexametazonu zvýší léčebnou odpověď asi o 20 % a zkrátí dobu do léčebné odpovědi oproti použití thalidomidu v monoterapii (Dimopoulos, 2001, Palumbo, 2002, Weber, 2003). Kombinace pravděpodobně umožní snížit dávku thalidomidu a tím zvýšit toleranci režimu. Kombinace thalidomidu s konvenční chemoterapií založenou na vysokodávkovaném dexametazonu dosahuje až 60 % léčebné odpovědi s odhadovaným přínosem 18 měsíců pro dlouhodobé přežití (Dimopoulos, 2003). Nepřímým důkazem pozitivního vlivu kombinovaného

režimu kortikoidu s thalidomidem, oproti konvenční chemoterapii na dlouhodobé přežití, je analýza klinické studie fáze II, provedená italským týmem při využití dexametazonu (den 1–4 až 40 mg měsíčně) a nízké dávky thalidomidu (100 mg/den). Výsledky 120 nemocných s refrakterním či relabujícím myelomem byly retrospektivně srovnány s výsledky 120 nemocných léčených konvenční chemoterapií. Celková léčebná odpověď byla lepší ve skupině s thalidomidem (52 % vs. 45 %) a více nemocných setrvalo v remisi onemocnění ve skupině léčených thalidomidem (38 % vs. 13 %) při mediánu sledování 18 měsíců (thalidomid), respektive 22 měsíců. Celkové přežití bylo signifikantně lepší pro skupinu léčenou thalidomidem s dexametazonem (medián 27 měsíců vs. 19 měsíců) (Palumbo, 2002). Thalidomid je rovněž přidáván k řadě konvenčních režimů, a to zpravidla v menší dávce (100–200 mg; maximálně 400 mg/den). Výsledky těchto klinických studií fáze II. jsou dokladem o schůdnosti takové strategie (Lee, 2003, Moehler, 2001, Garcia-Sanz, 2004, Kropff, 2002, Dimopoulos, 2004) s dosažením léčebné odpovědi u 53–72 % nemocných výrazně předlžených. Toxicita je však kombinovaná, oproti thalidomidu s dexametazonem doplněna o pancytopenii a vyšší četnost infekčních komplikací. Doposud není ujasněno, zda kombinace konvenční chemoterapie s thalidomidem bude přínosem oproti jednoduché kombinaci thalidomidu s dexametazonem.

Využití standardních kombinovaných režimů s přidáním thalidomidu patří mezi velmi perspektivní režimy současnosti i u nově diagnostikovaných nemocných. Retrospektivní srovnání indukčních předtransplantačních režimů 4xVAD a 4xTD jedné výzkumné skupiny (Cavo, 2005) vždy u 100 pacientů vedlo k přesvědčivějším výsledkům skupiny TD co do celkových léčebných odpovědí (76 % vs. 52 %), podobně dopadlo srovnání TAD vs. VAD ve stejné indikaci v randomizované studii HOVON 50/GMMG-HD3, ve které celková léčebná odpověď byla po 4xTAD 80 % a po 4xVAD 63 % (Lokhorst, 2005). V obou studiích byl následný sběr dostatečného počtu kmenových buněk nejméně pro dvě autologní transplantace bezproblémové. Definitivní výsledky klinických studií fáze III s průkazem pozitivního vlivu na dlouhodobé přežití nejsou ještě neznámé, průběžné výsledky několika klinických studií však prokazují vyšší počet léčebných odpovědí a prodloužení doby do relapsu onemocnění (Palumbo, 2004, Ludwig, 2005). Ve francouzské studii IFM 99-06 dosáhl režim melfalan-prednison (MP) + thalidomid vyššího počtu léčebných odpovědí nejen oproti standardnímu režimu MP (PR 84 % vs. 34 %), ale i oproti režimu s využitím 2 x 100 mg/m<sup>2</sup> melfalanu (PR 84 % vs. 71 %) s podporou periferních kmenových buněk (Facon, 2005). Třebaže jsou výsledky indukční i udržovací léčby s použitím thalidomidu u nově diagnostikovaných nemocných velmi povzbudivé, nejsou známy dlouhodobé výsledky. Proto u nově diagnostikovaných nemocných nejsou léčebné režimy s thalidomidem léčbou první volby. Jeho podávání v této indikaci by mělo být zatím rezervováno pro klinické studie.

Problémem při použití thalidomidu jsou časté nežádoucí účinky vyskytující se u velkého počtu pacientů. Podle zkušeností ze zahraničí (*Barlogie, 2001, Palumbo, 2004*) i z ČR (*Špička, 2002, Foldyna, 2003*) je thalidomid lék se širokým spektrem nežádoucích účinků, které až ve 30 % vedou k přerušení léčby nebo je vyžadována redukce dávky. Dávku nad 400 mg na základě zkušeností ze vstupních let již nikdo dlouhodoběji nepoužívá. I dlouhodobější tolerance dávky 400 mg denně je omezená. Například *Neben* udává, že dávky 400 mg denně může být vstupně dosaženo u 82 % nemocných, ale v 3., 6., 9. a 12. měsíci tuto dávku již je schopno užívat jen 54 %, 33 %, 24 % respektive 17 % nemocných (*Neben, 2002*). Oproti tomu dávku 100 mg thalidomidu (v kombinaci s dexametazonem) bylo nutno ve 3. měsíci snížit na 50 mg jen u 4 % nemocných (*Palumbo, 2001*). Jedná se především o změny stavu vědomí, spavost a únavu, obstipaci, kožní změny a nebezpečnou senzomotorickou polyneuropatii vyskytující se až ve 30 %. Z hematologické toxicity je častá leukopenie. Diskrepantní jsou četnosti výskytu trombembolické nemoci (TEN) (od 5–30 %) v různých studiích. Riziko je obecně vysoké a to zvláště v kombinovaných režimech s kortikoidy. Například ve výše zmíněné francouzské studii IFM 99-06 byla četnost TEN následující: MP – 5 % vs. MP+T 12 % vs. 6,5 % režim 2x Melfalan 100 mg/m<sup>2</sup>. Většina center již v současnosti provádí profylaxi TEN pomocí nízkomolekulárního heparinu (*Weber, 2003, Palumbo, 2004*).

V italské studii Bologna 2002 byl použitý warfarin v nízké dávce jako profylaxe TEN po zkušenosti s výskytem 26% TEN u prvních 19 nemocných. Jeho použití vedlo k redukci TEN na 12 % u následných 81 nemocných, což bylo autory označeno jako nedostačující (*Cavo, 2005*). Naproti tomu profylaktické použití nízkomolekulárního heparinu redukuje riziko vzniku TEN na základní úroveň (*Zangari, 2004*). Podobně při použití nízkomolekulárního heparinu u režimu TAD byl pozorován pokles TEN na akceptovatelných 6 % (*Lokhorst, 2005*). Ještě před začátkem léčby je nutné vyloučit přítomnost těžké polyneuropatie, která je kontraindikací léčby s thalidomidem. Vzhledem k tomu, že se toxicita zdá na kumulativní dávce léku závislá, je výběr optimální dávky thalidomidu pro daného nemocného klíčovým úkolem lékaře (*Zaklub-Agha, 2002, Dimopoulos, 2003*). Lék je používán perorálně. Minimální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální (*Durie, 2002, Leleu, 2002*). Dávka pro indukční léčbu je nejčastěji 200 mg denně a může být v týdenních intervalech při dobré toleranci zvýšena zpravidla na 400 mg thalidomidu denně. Vyšší dávky měly zpravidla výrazný tlumivý efekt na nemocné (*Barlogie, 2001*). V maximálně tolerovatelné dávce nepřesahující však 300–400 mg se doporučuje pokračovat maximálně dva měsíce po dosažení maximální léčebné odpovědi, zpravidla ne déle než 4–6 měsíců. Existují průkazné zprávy o významu dávky thalidomidu z několika klinických studií fáze II. Potvrzují původní analýzu z Arkansasu (*Barlogie, 2001*), že účinnost a zvláště dlouhodobé přežití je závislé na kumula-

tivní dávce thalidomidu. Kumulativní dávky s průkazem vlivu na celkové přežití byly v rozpětí 30–35 g, což přibližně odpovídá dávce 400 mg denně po dobu 90 dnů se vzestupnou dávkou v prvním měsíci léčby (*Neben, 2002, Yakoub-Agha, 2002, Julliusson, 2000*). Poté se doporučuje redukce dávky thalidomidu na tolerovatelnou individuální udržovací dávku. Dávka ani doba, po kterou má být thalidomid v udržovací fázi terapie podáván, nejsou doposud ujasněny. Je známo, že dávky nad 200 mg nelze dlouhodoběji tolerovat (*Neben, 2002, Palumbo, 2004*) a ještě účinnou může být dávka 50 mg (*Durie, 2002, Leleu, 2002*). Zpravidla se používá 100 mg (50–200 mg) denně ve večerní dávce, která může být dále upravena na 100 mg obden, nebo redukována až na 50 mg obden (pravděpodobně i nižší), při výskytu nežádoucích účinků. Zdá se, že rychlost léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, nicméně se může objevit i po řadě měsíců. Proto je obecně doporučeno pokračovat s tolerovatelnou dávkou thalidomidu až do progresu onemocnění (*Barlogie, 2001, Dimopoulos, 2003*).

Thalidomid představuje při správné indikaci výrazný pokrok v léčbě relapsu u mnohočetného myelomu. Podle doporučení týmu světových expertů pro svoji mimořádnou účinnost může a je možnou zvažovanou léčebnou variantou v monoterapii či lépe v kombinaci s dalšími standardními léky v případě relapsu onemocnění, a to ve fázi indukční, konsolidační, či udržovací. Jeho zařazení u nově diagnostikovaných nemocných může být doporučeno až získáním pozitivních výsledků z běžících randomizovaných klinických studií. Jeho použití v případě chemorezistentního nového onemocnění je jednou z mála možných účinných léčebných možností, jejíž použití by mělo být využito (*Durie, 2003*). Správná rovnováha mezi použitou dávkou z pohledu účinnosti a toxicity je klíčovým krokem při použití thalidomidu.

Použití thalidomidu má svá rizika a je prováděno řadou vedlejších účinků a řadou opatření, neboť v roce 2004 se stále nejedná o registrovaný lék v EU. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho teratogenního účinku, respektive vyloučení žen s možností otěhotnění z takového léčebného programu. Toto není velkou limitací, neboť medián věku nemocných s mnohočetným myelomem je kolem 65 let, respektive jen nepatrné procento žen (odhadem 1 %) bude ze zamýšleného programu vyloučeno. Na druhou stranu je léčba nižší dávkou thalidomidu (100–200 mg) v kombinaci s kortikoidy u nejméně poloviny nemocných velmi dobře tolerovaná. Nedochozí k projevům hematologické toxicity, následným infekcím, nevolnosti či vypadávání vlasů. Plně perorální režim umožňuje plně ambulantní podávání s dobrou spoluprací nemocného. V ČR bylo použití thalidomidu schváleno SÚKL od 3. 3. 2004 v rámci Specifického léčebného programu s omezením na šest referenčních center z důvodů bezpečnosti použití léku. Od 1.4.2005 je lék hrazen i Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Je odhadováno, že ročně by z léčby využívající thalidomid mohlo mít přínos 120–140 nemocných s relabujícím myelomem, v Slovenské republice není v roce 2005 zatím dostupný.

### 14.5 Bortezomib (Velcade)

Bortezomib (Velcade) je inhibitor proteasomu s jedinečným účinkem odlišným od jiných léků. Jde o jeden z nejúčinnějších léků současnosti u mnohočetného myelomu a k jeho urychlenému schválení pro léčbu mnohočetného myelomu vedly studie fáze II s mimořádně pozitivními výsledky (Richardson, 2003). Ve studii fáze II SUMMIT byl bortezomib použit u 202 výrazně předlěčených nemocných s mnohočetným myelomem. 92 % nemocných bylo předlěčeno více než třemi chemoterapeutickými režimy v minulosti a z nich bylo 91 % rezistentních na poslední podanou léčbu. Léčebná odpověď na podání bortezomibu v monoterapii byla 35 % (CR+PR+MR podle EBMT kritérií) včetně 4 % CR. U těch nemocných, kde bortezomib v monoterapii nebyl účinný, bylo přidání dexametazonu provázáno léčebnou odpovědí v 18 % případů (17/74), přičemž v 6 ze 13 případů byl nemocný dříve na léčbu dexametazonem rezistentní. Mimořádným výsledkem bylo zklidnění onemocnění na 12 měsíců (medián trvání léčebné odpovědi) a medián celkového přežití v délce 17 měsíců od zahájení léčby bortezomibem (Richardson, 2004). Z výsledků menší studii fáze II (CREST) se zdá, že existuje trend závislosti dávky na účinku. Na limitovaném souboru nemocných (54 nemocných) v prvním relapsu onemocnění dosáhlo při dávce bortezomibu 1,0 mg/m<sup>2</sup> léčebná odpověď 33 % nemocných a při dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> celkem 50 % nemocných (Jagannath, 2004).

Lék má ujasněný toxický profil s předvídatelným výskytem nežádoucích účinků. Nejsou známy jen tzv. pozdní komplikace léčby pro krátkodobost podávání léku. Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků je jejich reverzibilita. Ta je v případě trombocytopenie několika-denní, neboť při startu dalšího cyklu po 10 dnech pauzy se počet trombocytů vrací k původním hodnotám přes významný pokles v průběhu podávání bortezomibu. V případě periferní neuropatie je reverzibilita více než 50 % s průměrnou dobou do úpravy 107 dnů (Richardson, 2005). Mezi nejčastější vedlejší účinky léku (celkem/st.3+4) patří trombocytopenie 35 %/30 % a leukopenie (19 %/14 %), periferní neuropatie (36 %/8 %), únava (42 %/6 %) a spektrum nezávažných gastrointestinálních toxicit {nevolnost (57 %/7 %, zvracení (35 %/3 %, průjem 57 %/7 %, nechutenství 23 %/3 %)}. Mezi zvláštní a typické nežádoucí účinky související s léčbou bortezomibem dále patří kožní alergická reakce (18 %/1 %), trend k hypotenzii a vyšší četnost infekce herpes zoster (13 % vs. 5 % ve skupině s dexametazonem ve studii APEX) (Richardson, 2005). Vhodná profylaktická opatření používaná v řadě center omezují výskyt nežádoucích účinků (Hájek, 2005, Wu, 2005).

Na základě této studie byl v USA i EU bortezomib povolen pro léčbu nejméně druhého relapsu onemocnění. V dubnu 2005 byl bortezomib povolen v EU i pro léčbu 1. relapsu onemocnění u pacientů, kteří již prodělali transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro ni nevhodní.

Povolení bylo vydáno na základě klinické studie APEX a podanalýzy nemocných léčených v prvním relapsu, ve které byly výsledky bortezomibu ve srovnání s dexametazonem ještě lepší než u následných relapsů (medián doby do progresu: 7,0 měsíců vs. 5,6 měsíců; p = 0,002) (Richardson, 2005). Přes nepochybnou velkou účinnost léku, který je prokazatelně účinnější než dexametazon (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib), je jeho účinnost v monoterapii u předlěčených nemocných pravděpodobně krátkodobá (Wu, 2005, Richardson, 2005) a jeho použití v monoterapii je tímto limitované.

Lék má aditivní nebo i synergický účinek s kortikoidy a obecně s řadou dalších léků (Richardson, 2003, Jagannath, 2004, Špička, 2005). Vzhledem k špatné prognóze nemocných v relapsu by bortezomib neměl být podáván v monoterapii, je-li možno využít kombinovaných režimů (stupeň doporučení B, úroveň průkazu IIa), ve kterých dosahuje jasně vyššího počtu léčebných odpovědí a pravděpodobně i delšího zklidnění onemocnění (Hájek, 2005). Mimo klinické studie je proto vhodné podávat Velcade již od začátku nejlépe v kombinaci s kortikoidy (např. dexametazon 40 mg den 1.–4. a den 8.–11. nebo den 1.–2., 4.–5., 8.–9. a 11.–12., tedy vždy v den podání a den po podání bortezomibu), nebo kortikoidy přidat nejpozději při 3. cyklu léčby pokud nebylo dosaženo parciální remise onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Velcade není indikovaný v léčbě nově diagnostikovaných onemocnění, kde musí právě zahájené klinické randomizované studie prokázat jeho užitečnost. Zatím není známý ani optimální kombinovaný režim s bortezomibem pro léčbu relapsu. Zařazování nemocných do studií s bortezomibem v těchto indikacích je proto nejlepším doporučeným postupem. Jeho toxický profil je velmi uspokojivý a doporučenou standardní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> není-li žádné omezení. Léčebnou účinnost lze očekávat oproti konvenční léčbě již po druhém cyklu 21denní léčby (aplikace i.v. den 1., 4., 8. a 11. s 10denní pauzou), neboť medián do léčebné odpovědi je 38 dnů (rozptyl 30–127 dnů). Maximální doporučený počet cyklů bortezomibu v monoterapii je osm nebo dva cykly navíc po dosažení kompletní remise onemocnění, stane-li se tak před šestým cyklem léčby. Vzhledem k ekonomické náročnosti léčby je správná indikace léku přísně sledována a jeho použití je doporučeno v centrech s vysokou frekvencí nemocných a velkou zkušeností s léčbou tohoto onemocnění. Velcade není indikovaný v léčbě nově diagnostikovaných onemocnění, kde musí právě zahájené klinické randomizované studie prokázat jeho užitečnost. Zatím není známý ani optimální kombinovaný režim s bortezomibem pro léčbu relapsu. Zařazování nemocných do studií s bortezomibem v těchto indikacích je proto nejlepším doporučeným postupem.

### 14.6 Volba léčebné strategie relapsu onemocnění:

V současné době se vedle prokazatelně lepších léčebných výsledků u nemocných podstupujících autologní transplantaci zdá, že všem dalším nemocným budeme schopni



nabídnout lepší dlouhodobé výsledky. Nové dostupné léky (thalidomid a bortezomib) dosahují v kombinovaných režimech vysokého počtu léčebných odpovědí u předléčených nemocných. Neměly by tedy být používány v monoterapii. Mělo by být využito kombinace nejméně s kortikoidy (viz výše). Není jasné zda je lepší použít v prvním relapsu onemocnění režim s thalidomidem či bortezomibem, nebo režim kombinující oba léky. Je zjevné, že oba léky vedou k prodloužení doby do dalšího relapsu onemocnění oproti srovnávané konvenční léčbě. Pokud lékař přesto v relapsu onemocnění použije konvenční léčbu, měl by být výběr režimu proveden s ohledem na následnou možnost použití nových léků. Limitací použití a dobré tolerance nových léků může být neurotoxicita a proto by léky s častým výskytem neurotoxicity měly být použity velmi uvážlivě jestli vůbec. Konvenční léčba by neměla být podávána déle než 4 cykly, není-li pozorovaná léčebná odpověď (nejméně pokles o 25 % paraproteinu). Při nedostatečné odpovědi by pokračování léčby znamenalo jen zvyšování hematologické toxicity s následným omezením možnosti použití nových účinnějších léků. Kombinované režimy s bortezomibem a thalidomidem jsou dostupnou léčbou již při prvním relapsu onemocnění. Je-li použitý první lék při prvním relapsu, druhý je volbou při následném relapsu a naopak. Mnohočetný myelom se stává chronickým onemocněním, ve kterém vede optimální stanovení léčebné strategie k zásadnímu zlepšení dlouhodobých výsledků. Léčebná strategie by měla být dlouhodobá, s výhledem léčby nejméně na 7–10 let. Nově je potřeba přihlídnout k toxickému profilu nových léků a k jejich kontraindikacím. Léčba by měla být zahajována ještě před novým vznikem poškození skeletu a ledvin. Standardně musí být uplatňována profylaktická opatření k jednotlivým lékům tak, aby léčba nebyla předčasně přerušena a nemocný mohl mít přínos z nových léčebných možností. V této souvislosti je třeba zdůraznit profylaktická opatření pro nemocné podstupující autologní transplantaci. Jejich zavedení a důsledné uplatňování je nezbytné, neboť jinak až 25 % nemocných neprojde indukční terapií a nemůže mít přínos z autologní transplantace (Hájek, 2005). Níže jsou uvedena základní profylaktická opatření k jednotlivým režimům. Podpůrná léčba je považována za jeden z klíčových kroků pro dlouhodobé kvalitní výsledky v léčbě mnohočetného myelomu.

## 14.7 Doporučená profylaktická opatření u nových léků a předtransplantačních indukčních režimů s vysokodávkovaným kortikoidem

### 14.7.1 Profylaktická opatření pro indukční režimy s využitím vysokodávkovaného dexametazonu:

- Obecná režimová doporučení: vyvarovat se infekčnímu prostředí, nezvedat nic těžkého, v případě teplot, otoku dolní končetiny či jiných potížích ihned kontaktovat lékaře specialistu.
- Profylaxe trombembolické nemoci: nízkomolekulární heparin 50 IU/kg od zahájení léčby po provedení transplantace, při vysokém riziku 100 IU/kg.

- Profylaxe infekce pneumocystis carinii: sulfamethoxazol/trimethoprim 480 mg tbl. 0-0-1 do ukončení režimu s vysokodávkovaným glukokortikoidem.
- Fakultativně antimykotikum (např. flukonazol nejméně 1x1 á 100 mg) při dexametazonu po první atace slizniční mykózy.
- V případě recidivujících infekcí podání imunoglobulinů v dávce 0,5 g/kg.
- Profylaxe peptického vředu žaludku: omeprazol tbl. 2x1 á 10–20 mg při dexametazonu.

### 14.7.2 Profylaktická opatření pro režimy s thalidomidem

- Obecná režimová doporučení: dietetický režim s dostatkem vlákniny, případně i preventivní podání léků proti zácpě; promašování kůže krémy (například Excipial), thalidomid brát na noc; vyvarovat se infekčnímu prostředí; v případě teplot, otoku dolní končetiny či jiných potížích ihned kontaktovat lékaře specialistu.
- Profylaxe TEN: nízkomolekulární heparin 50 IU/kg od zahájení léčby po ukončení kombinované léčby. Profylaxe při nízké udržovací dávce thalidomidu po zklidnění onemocnění není doporučována.
- Profylaxe infekce: sulfamethoxazol/trimethoprim 480 mg 0-0-1 do ukončení léčby, je-li v režimu dexametazon tak možno zvážit i antimykotikum (např. flukonazol nejméně 1x 100 mg denně) během jeho podávání.
- Profylaxe zácpy: nepoužívat opiáty a jiné léky vyvolávající zácpu, případně laktulósa sirup či jiná laxantiva podle individuálního účinku.

### 14.7.3 Specifická profylaktická opatření pro režimy s bortezomibem

- Obecná režimová doporučení: zvýšený příjem tekutin nejméně 2 litry denně; vyvarovat se infekčnímu prostředí, nezvedat nic těžkého. V případě teplot, otoku dolní končetiny, výsevu vyrážek na těle či jiných potížích ihned kontaktovat lékaře specialistu.
- Profylaxe hypotenze: hydratace i.v. před podáním Velcade – infuze 500 ml FR a 250 ml po podání Velcade.
- Profylaxe herpetické infekce: acyklovir 3x 400 mg denně nebo valaciclovir 2x 500mg denně.
- Profylaxe pneumocystové infekce: sulfamethoxazol/trimethoprim 480 mg tbl. 0-0-1 do ukončení léčby, je-li v režimu dexametazon, tak možno zvážit antimykotikum (např. flukonazol nejméně 1x1 á 100 mg) při dexametazonu.
- Profylaxe průjmů: je-li po prvním podání léku nejčastěji druhý den přítomný průjem, je vhodné použít např. imodium dlouhodobě vždy po podání k prevenci průjmů.

## 14.8 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 (nejméně 12 měsíců) je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim s cílem docílit další remise. Pokud byl použit podobný režim, nelze čekat více než krátkodobé několikaměsíční zklidnění onemocnění a je vhodnější použít jinou účinnější léčbu, je-li dostupná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III). Nedojde-li po 3 cyklech k léčebné odpovědi (nejméně pokles o 25 % hladiny paraproteinu), lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu) měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV). Léky způsobující neurotoxicitu by měly být používány velmi opatrně a v případě známek neurotoxicity neprodleně vysazeny. V jiném případě nelze použít nové léky (thalidomid a bortezomib), které mají významnou neurotoxicitu (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).
- Je možno velmi úspěšně opakovat léčbu zakončenou vysokodávkovanou terapií (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa). Při použití vysokodávkované léčby u relapsu po konvenční primární léčbě dojde u většiny nemocných ke zklidnění onemocnění na delší dobu oproti době do prvního relapsu (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa).
- V případě, že je první doba do relapsu onemocnění velmi krátká (12–24 měsíců) lze zvažovat i alogenní přístup (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa).
- Zásadním požadavkem pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpurná léčba a profylaktická opatření zvyšující pravděpodobnost, že léčba nebude pro komplikace přerušena či zastavena, tedy opatření umožňující podání léčby v plánované délce a dávce.
- Nové léky jako thalidomid, bortezomib (Velcade), revlimid a actimid či trioxid arseniku, jsou postupně podrobovány ověřování účinnosti u relabujících, či nově diagnostikovaných nemocných. Zatímco revlimid, actimid a arsenik patří mezi studiové léky, thalidomid je v léčbě relapsu používán již více než 6 let a bortezomib byl na základě klinických studií záhy po zahájení testování uvolněn v roce 2003 pro léčbu druhého relapsu onemocnění, v dubnu 2005 v EU pro léčbu 1. relapsu onemocnění, což zatím nebylo převzato věstníkem VZP. Účinnost obou léků je zásadním způsobem zvýšena při použití kombinovaných režimů. Proto je vhodným opatřením použít tyto léky nejméně v kombinaci s kortikoidy (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa), nelze-li využít kombinovaných režimů.
- Thalidomid je jedním z velmi účinných léků relapsu onemocnění s důkazy o prodloužení celkového přežití u relabujících nemocných oproti konvenční léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Jeho synergismus s kortikoidy je důvodem pro

jeho podání v kombinaci s kortikoidy v průběhu indukční léčby relapsu onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Thalidomid je teratogenní látka. Z léčby by proto měly být vyloučeny nemocné s potencionální možností otěhotnění nebo musí být provedena mimořádná bezpečnostní opatření při jeho užívání. Vyšší dávka thalidomidu (300–400 mg) by měla být podávána do dosažení maximální léčebné odpovědi a maximálně dva měsíce léčby navíc. Nedojde-li po 3 cyklech indukční léčby k léčebné odpovědi (nejméně pokles o 25 % hladiny paraproteinu) lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu), měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV). Po ukončení indukční fáze může být thalidomid podáván jako udržovací léčba v nižší dávce. Dlouhodoběji tolerovatelnou dávkou je 50–100 mg denně. Délka podávání udržovací léčby není doposud stanovena a zpravidla se podává tolerovatelná dávka thalidomidu až do dalšího relapsu onemocnění nebo do vysazení pro nežádoucí účinky. Dávka thalidomidu musí být vždy upravena podle intenzity vedlejších účinků. Vzhledem k nebezpečnosti léku, kumulativní toxicitě a řadě vedlejších účinků s nutností monitorování onemocnění, je použití léku přísně sledováno a jeho použití doporučeno ve specializovaných centrech s vysokou frekvencí nemocných a velkou zkušeností s léčbou tohoto onemocnění. Thalidomid není indikovaný v léčbě nově diagnostikovaného onemocnění, u kterého probíhající klinické studie musí potvrdit jeho přínos i v této indikaci. Při využití kombinace s kortikoidy a v kombinovaných režimech by mělo být vždy použito profylaktické podávání nízkomolekulárního heparinu (stupeň doporučení B, síla důkazu IIa).

- Bortezomib (Velcade) je inhibitor proteasomu s jedinečným účinkem odlišným od jiných léků. Jde o jeden z nejúčinnějších léků současnosti u mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Jeho klinické testování přineslo mimořádně dobré výsledky u pokročilých onemocnění. Je jednoznačně indikován tam, kde ostatní léčba selhala. Jeho stávající indikací je obecně léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu. Jeho toxický profil je velmi uspokojivý a doporučovanou standardní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> v 21denním režimu s opakováním do maximálního počtu 8 cyklů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Jde o lék, který má aditivní nebo i synergický účinek s dexametazonem a obecně kortikoidy. Vzhledem k nepříznivé prognóze nemocných v relapsu je doporučeno podávat bortezomib již od začátku nejlépe v kombinaci s kortikoidy pokud není bortezomib (Velcade) začleněn do

**kombinovaných režimů nebo kortikoidy přidat nejpozději při 3. cyklu léčby, pokud nebylo dosaženo parciální remise onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Nedojde-li po 3 cyklech kombinované indukční léčby k léčebné odpovědi (nejméně pokles o 25 % hladiny paraproteinu), lze považovat onemocnění za rezistentní a léčbu je nutné změnit. Nedojde-li po 6 cyklech léčby k dosažení parciální remise onemocnění (nejméně pokles o 50 % hladiny paraproteinu), měl by být změněn léčebný režim (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV). Vzhledem k ekonomické náročnosti léčby je správná indikace léku přísně sledována a jeho použití je doporučeno do specializovaných center s vysokou frekvencí nemocných a velkou zkušeností s léčbou tohoto onemocnění. Bortezomib není indikován v léčbě nově diagnostikovaného onemocnění, u kterého jsou klinické randomizované studie právě zahajovány a není doposud jasné, zda bude přínosem i v této indikaci.**

## **15. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin**

### **15.1 Základní epidemiologické a patofyziologické informace**

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

Mírný vzestup kreatininu v séru vždy znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení 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 odlitkové válce ve sběrných kanálcích (*cast nephropathy*). 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, izolované poškození tubulů nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami (Clark, 1999).

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

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.

### **15.2 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 jsou kontrolovány 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 okolnost, že ledviny jsou jediným orgánem, kterým jsou bisfosfonáty vylučovány. Úpravy nebo omezení pro podávání bisfosfonátů podle funkce ledvin jsou uvedeny v části věnované podpůrné léčbě – konkrétně bisfosfonátům.

Provedení biopsie ledviny u pacientů s nefropatií a monoklonální gamapatií je vhodné, ale není obvykle nezbytné. Důležité je, aby materiál byl hodnocen patologem, který alespoň teoreticky zná obrazy nefropatie vyvolané monoklonálním imunoglobulinem. Výsledek bioptického 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 (které obvykle reagují jedině na potlačení aktivity základní nemoci) a odlitkovou nefropatií (*cast nephropathy*), která 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). V roce 2005 zahajuje prof. Ludwig klinickou studii s cílem vyhodnotit účinnost nového léčebného postupu založeného na borteomibu u pacientů s renálním selháním.

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

### **15.3 Výběr chemoterapeutického režimu**

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklo-

nálních lehkých řetězců). Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin. Pokud se k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací přistoupí, doporučuje se podat redukovanou dávku melfalanu (100–140 mg/m<sup>2</sup>).

### 15.3.1 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 iniciační dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji podle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. Melfalan nemá být používán v případech s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/minutu. 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 podle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek.

### 15.3.2 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.

### 15.3.3 Vinkristin, adriamycin a dexametazon

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky podle 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.

### 15.3.4 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.

### 15.3.5 Thalidomid

Existující data o thalidomidu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin jsou omezená. Z dostupných farmakologických údajů však vyplývá, že poškození funkce led-

vin není důvodem ke změně dávkování (Chen, 1989). Není známé, zda je thalidomid dialyzovatelný. Plánované po-užití thalidomidu bez redukce podporují farmakokinetická data. Thalidomid dosahuje maximální koncentrace asi 4–6 hodin po podání 100–200 mg (Günzler, 1992). Thalidomid je neenzymaticky intenzivně metabolizován mimo ledviny, eliminační poločas z plazmy je u opic 2,7 hodiny a jen 1% se vyloučí ledvinami v nezměněné formě (Schumacher, 1970). Nebyly zaznamenány závažnější či četnější nežádoucí účinky u nemocných s renálním poškozením nevyžadujícím dialýzu kromě snad častější kožní hypersenzitivní reakce (Bielsa, 1994). Na základě těchto informací lze doporučit použití thalidomidu bez redukce podle plánovaného protokolu i u nemocných s poškozením ledvin včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. Interval 12 hodin mezi dialýzou a podáním thalidomidu by měl být dostatečný. Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je nezbytné.

### 15.3.6 Bortezomib

Bortezomib by pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) mohl být lékem volby při časné zachyceném renálním selhání z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Důkazy ve formě studií však chybí. Bortezomib je v organismu zcela metabolizován, AUC (Area Under Curve) se nemění při selhání ledvin. Do srpna 2005 nebyl v literatuře přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny. U pacientů s mírně až středně zhoršenou činností ledvin byl ve srovnání s pacienty s normální funkcí pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků (SPC Velcade). U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné tyto pacienty se sníženou činností ledvin pečlivě sledovat. Zejména při clearance kreatininu ≤ 30 ml/min by mělo být uvažováno o snížení dávky. Redukční kroky jsou: z 1,3 mg/m<sup>2</sup> snížit na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; z 1,0 mg/m<sup>2</sup> snížit na 0,7 mg/m<sup>2</sup>; vysazení. Výrobce nedoporučuje podání bortezomibu při clearance kreatininu pod 0,3 ml/s.

### 15.3.7 Bisfosfonáty – dávkování viz podkapitola 17

### 15.4 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).
- Pro léčbu prvního či druhého relapsu onemocnění lze využít thalidomid či bortezomib (Velcade), a to nejlépe v kombinaci s kortikoidy. Oba dva léky není potřeba vstupně redukovat. Je však nezbytná



### **důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik
- Je nezbytná opatrnost při podávání morfinu, oxycodonu (Oxycontin) a i hydromorfonu (Palladone), neboť u těchto preparátů tvoří renální exkrece důležitou část jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu (Transtec) a fentanylu (Durogesic), které existují v transdermálních formách, není zásadně závislá na funkci ledvin.
- Výrazné kostní bolesti se doporučuje řešit časnou radioterapií.
- Při renální insuficienci upravit dávkování bisfosfonátů podle odstavce 17 a zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu podle jeho nefrotoxicity.
- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem.
- 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 podat 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 závažných potransplantačních situací.

## **16. Profylaktická opatření**

### **16.1 Trombembolické komplikace**

#### **16.1.1 Základní informace o trombembolismu u pacientů s mnohočetným myelomem**

U nemocných s mnohočetným myelomem existuje zvýšené riziko trombembolické nemoci i jiných trombotických komplikací (dále jen TEN). Pozornost tomuto problému začala být věnována v posledních letech zejména v souvislosti s vysokým výskytem trombembolických komplikací při kombinované léčbě thalidomidem, ale TEN byly ve zvýšeném počtu pozorovány v řadě studií s využitím kombinovaných režimů na bázi dexametazonu. Kromě hyperviskozity se v patogenezi trombotických komplikací uplatňuje celá řada mechanismů, u pacientů s aktivním myelomem především vysoká hladina von Willebrandova faktoru a faktoru VIII (Minnema, 2003), zjištěna byla i získaná (non-Leidenská) APC rezistence (Zangari, 2002). Jako další významný faktor, zvyšující riziko trombotických komplikací u pacientů s mnohočetným myelomem byly iden-

tifikována léčba thalidomidem (Zangari, 2001, Bowcock, 2002), zejména v kombinaci s kombinovanou chemoterapií zahrnující doxorubicin (Zangari, 2002, Zangari, 2003) nebo v kombinaci s dexametazonem (Rajkumar, 2002, Cavo, 2004). Kromě výše uvedených faktorů asociovaných přímo s mnohočetným myelomem a jeho léčbou mohou u daného pacienta nebezpečí trombembolických komplikací zvyšovat další rizikové faktory, jako upoutání na lůžko, zavedený centrální žilní katétr a anamnéza trombembolické nemoci. Ve zvýšeném riziku jsou i pacienti s dosud asymptomatickou, laboratorně prokázanou trombofilií.

Riziku vzniku TEN je u MM při léčbě thalidomidem velmi vysoké, podle různých studií 5–30 % (Zangari 2004, Hájek, et al 2005). Riziko je vysoké zvláště v kombinovaných režimech s kortikoidy či antracyklinem (Zangari, 2004). Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie, jejímž primárním cílem by bylo řešení vhodné profylaxe trombembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem. Existuje však několik zásadních studií, prokazujících účinnost či neúčinnost možných profylaktických postupů přímo v praxi. Americká studie neprokázala účinnost nízké dávky warfarinu, ale prokázala účinnost enoxaparinu v dávce 40 mg denně u pacientů s mnohočetným myelomem, léčených kombinovanou chemoterapií s thalidomidem (Zangari, 2004). Podobně byl pozorován pokles TEN na akceptovatelných 6 % při použití nízkomolekulárního heparinu u režimu TAD (thalidomid, adriamycin a dexametazon) (Lokhorst, 2005). Dokladem, že thalidomid je rizikovým faktorem je francouzská randomizovaná studie IFM 99–06, ve které při přidání thalidomidu k standardnímu režimu melfalan-prednison dochází k *zásadnímu zvýšení* rizika TEN. Průběžné výsledky jsou následující: MP-5% vs. MP+T 12% vs. 6,5% režim 2x Melfalan 100 mg/m<sup>2</sup> (Facon, 2005). Většina center již v současnosti provádí profylaxi TEN pomocí nízkomolekulárního heparinu (Weber, 2003, Palumbo, 2004, Rus, 2004), neboť neúčinnost warfarinu byla potvrzena i v dalších studiích. V italské studii Bologna 2002 byl použit warfarin v nízké dávce jako profylaxe TEN po zkušenosti s výskytem 26 % TEN u prvních 19 nemocných. Jeho použití vedlo k redukci TEN na 12 % u následných 81 nemocných, což bylo autory označeno jako nedostačující (Cavo, 2005). Lze tedy uzavřít, že při použití kombinovaných režimů s thalidomidem je riziko TEN vysoké. Warfarin v nízké dávce není schopen snížit riziko vzniku TEN na základní úroveň a nízkomolekulární heparin je schopen snížit riziko vzniku TEN na základní úroveň (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Se zkvalitňováním monitorování studií s povinností hlášení závažných vedlejších účinků se problém rizika TEN jasně objevil i při léčbě konvenčními režimy s vysokodávkovaným dexametazonem typu VAD. Řada center pozoruje výskyt této komplikace v rozpětí 0–10 %. Již dříve byla pozorována četnost TEN ve studii 4W kolem



10 %. V klinické studii CMG 2002 jsme v ČR a SR během indukční fáze a stimulace zaznamenali u 253 pacientů celkem 30 trombotických komplikací a 4 náhlá úmrtí, u nichž nelze vyloučit akutní koronární trombózu jako příčinu (Hájek 2005). Výskyt trombotických komplikací tedy představuje 11,9 % a pokud bychom započítali i náhlá úmrtí, 13,4 %. Jde o závažnou skutečnost, která přímo ohrožuje život nemocných a v řadě případů vede k předčasnému ukončení předtransplantační léčby, ze které tak nemocný nemůže profitovat. Po zavedení profylaxe nízkomolekulárním heparinem byla retrospektivně srovnána detailní data od 209 nemocných s profylaxí a bez profylaxe. Ve skupině s profylaxí došlo k více než dvojnásobnému snížení rizika vzniku trombózy, a to z 9 % (12/130) na 4 % (3/79) odpovídající snížení rizika TEN na základní úroveň (Hájek, 2005). Vzhledem k tomu, že 86 % všech TEN bylo pozorováno během indukční fáze a při stimulaci bylo doporučeno chránit nemocné po celou dobu předtransplantační léčby.

Riziko TEN je u nemocných s mnohočetným myelomem během indukční léčby a stimulace podle protokolu CMG 2002 srovnatelné s rizikem u plánovaných operací. Doporučení pro profylaxi trombembolické nemoci vychází z výsledků této studie a z výskytu trombembolických komplikací, zjištěných jako SAE v dalších studiích, zkoumajících primárně různé modalitely léčby mnohočetného myelomu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia). Tento výskyt odpovídá střednímu až vysokému riziku TEN u jiných kategorií pacientů, u nichž byl efekt profylaxe nízkomolekulárním heparinem prokázán a je všeobecně považován za postup lege artis (Geerts, 2004).

### 16.1.2 Doporučená profylaxe trombembolické nemoci (TEN)

- U nemocných s mnohočetným myelomem existuje zvýšené riziko trombembolické nemoci i jiných trombotických komplikací. Nejvýznamnějšími faktory, zvyšujícími dále riziko trombotických komplikací jsou (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa-IIb):
  - upoutání na lůžko, a jiné získané trombofilní dispozice (vyšší věk, obezita, varikózní komplex, chronické srdeční selhání, nefrotický syndrom, akutní infekční onemocnění)
  - žilní tromboembolismus v osobní nebo rodinné anamnéze nebo již dříve laboratorně zjištěná trombofilie,
  - aktuálně přítomná (klinická nebo laboratorní) porucha ve smyslu hyperkoagulace
  - centrální žilní katétr,
  - léčba thalidomidem,
  - pulsni léčba dexametazonem,
  - léčba anthracykliny,
  - komplikace onemocnění (infekce, sepse, hyperkalcemie, nefrotický sy, hepatopatie).
- Pacienti s mnohočetným myelomem upoutaní na lůžko nebo s výskytem nejméně dvou výše uvedených rizikových faktorů by měli být léčeni nízkomolekulárním

heparinem (síla doporučení B, úroveň důkazu IIa). Tato kritéria a potřebu profylaxe zjednodušeně naplňují všichni nemocní s aktivním onemocněním léčení kombinovaným režimem s vysokodávkovaným kortikoidem. Výjimku tvoří nemocní léčení režimy s prednisonem (např. klasický režim melfalan-prednison), které samy o sobě nezvyšují riziko vzniku trombózy.

- Dávka LMWH je 50-100 IU/kg denně s.c., přičemž u pacientů s kumulací rizikových faktorů je doporučena dávka při horní hranici tohoto rozmezí. Dávka 100 IU/kg je možno rozdělit do dvou denních dávek.
- Před zahájením terapie nízkomolekulárním heparinem je nutno provést vyšetření krevního obrazu a vhodné je i základní koagulační vyšetření (APTT, INR, FBG). Je nutno respektovat kontraindikace uvedené v příbalových letáčích konkrétních přípravků. Je doporučeno nepodávat nízkomolekulární heparin z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod  $30 \times 10^9/l$ , nemocným s hypofibrinogémií pod 1,0 g/l a 1,5 násobným prodloužením APTT. Je nutno provést kontrolu počtu krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie.
- U pacientů s významnou renální insuficiencí je nutno monitorovat léčbu vyšetřením anti-Xa (odběr 3-4 hodiny po aplikaci heparinu, doporučená hladina 0,20-0,40 aXa/ml).
- Kompresní punčochy s graduovaným tlakem mohou vybraným pacientům přinést užitek.
- V případě závažnější poruchy koagulace je vhodná konzultace hematologa

### 16.2 Profylaxe infekčních komplikací

- Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při klasické chemoterapii doporučováno, přehled literatury k tomuto tématu i se závěrem lze najít v kapitole (Cornely, 2004).
- U režimů s vysokým imunosuprimujícím účinkem (režimy založené na opakovaných vysokých dávkách glukokortikoidů (VAD) se doporučuje zvážit profylaxe pneumocysty (Maschmeyer, 2004).
- Standardní antimykotická profylaxe je doménou alogenního transplantačního postupu. Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu, například režimem VAD není primárně profylaktické podávání antimykotik (diflukanu) standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum, například diflukan po dobu podávání dexametazonu (Cornely, 2004).
- Stejně tak podávání antiherpetické profylaxe (acylovir) není standardním postupem při běžné chemoterapii. Na základě zvýšené četnosti pásového oparu v průběhu léčby bortezomibem (10–15 %) se nově doporučuje zvážit podávání antiherpetických antivirotik po dobu léčby bortezomibem (Wu, 2005, Richardson, 2005).

## 17. Komplexní podpůrná léčba

Postupně se zhoršující imunitní odpověď v průběhu nemoci, známky nedostatečné krveotvorby, problémy způsobené osteolýzou a poškozením ledvin jsou důvodem, proč u této nemoci je tak extrémně důležitá komplexní podpůrná léčba. Cílem této stati bude vyjmenovat nejdůležitější směry, v nichž musí být podpůrná léčba podávána a podrobněji zmínit pouze dvě oblasti a těmi je léčba bisfosfonáty a erythropoetinem. Přehledně problé-

my komplexní léčby připomíná následující tabulka 15. Optimální podpůrná léčba je stejně důležitá jako léčba protinádorová a je zásadním bodem celého léčebného plánu. Pacient musí být vhodně informován o aktuální situaci, o potenciálních rizicích choroby a léčby a o nutnosti a možnostech podpůrné léčby i podpůrných opatření. Tato jsou shrnuta v tabulce 15. Přes zřejmou nezbytnost podpůrné léčby bylo z této oblasti publikováno málo vědeckých prací, takže většina doporučení pro vedení podpůrné léčby jsou stupně C a úrovně důkazu IV.

Tab. 15. 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 nefrotoxickým lékům, pokud je to možné.
Hyperkalcemie	Rychlé nitrozilní doplnění tekutin ve formě iontových roztoků a následované nitrozilním podáním bisfosfonátů. Kličková diuretika nepřinášejí další zlepšení, pokud není pacient převodněn.
Bolesti kostí	<b>Analgetika</b> Analgetika včetně opioidů ve všech jejich aplikačních formách včetně transdermálních. Nesteroidní antiflogistika nejsou doporučována u pacientů s renální insuficiencí. <b>Chemoterapie, radioterapie a bisfosfonáty</b> 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. <b>Ortopedické operační postupy</b> 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. <b>Obecná opatření</b> Je důležité udržovat mobilitu nemocného, neboť nehybnost zvyšuje ztráty vápníku z kostí a riziko infekcí a rovněž také snižuje kvalitu života. Fyzioterapie a ortopedické pomůcky jsou přínosem.
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 nitrozilní aplikací antibiotik. Doporučuje se, aby pacienti absolvovali očkování proti chřipce u svých praktických lékařů. Profylaktické podávání imunoglobulinů neprodlužuje délku celkového přežití, ale poskytuje určitou ochranu proti vážným infekcím a snižuje riziko opakovaných infekcí (Chapel, 1994). Profylaktické podání imunoglobulinů je doporučeno jen u pacientů s recidivujícími závažnými infekcemi. V případě léčby bortezomibem se doporučuje podávat profylakticky některý lék ze skupiny antiherpetických léků.
Anémie	dopor. České hematol. spol. pro podání erythropoetinu
Trombembolická nemoc	Profylaxe: LMWH v profylaktických dávkách. Léčba: LMWH v terapeutických dávkách po dobu aktivní protinádorové léčby, poté možno převést na warfarin.
Psychologické problémy	Běžně se objevují deprese a úzkost. Doporučuje se zapojit do péče o pacienty psychology a psychiatry.

### 17.1 Léčba infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem

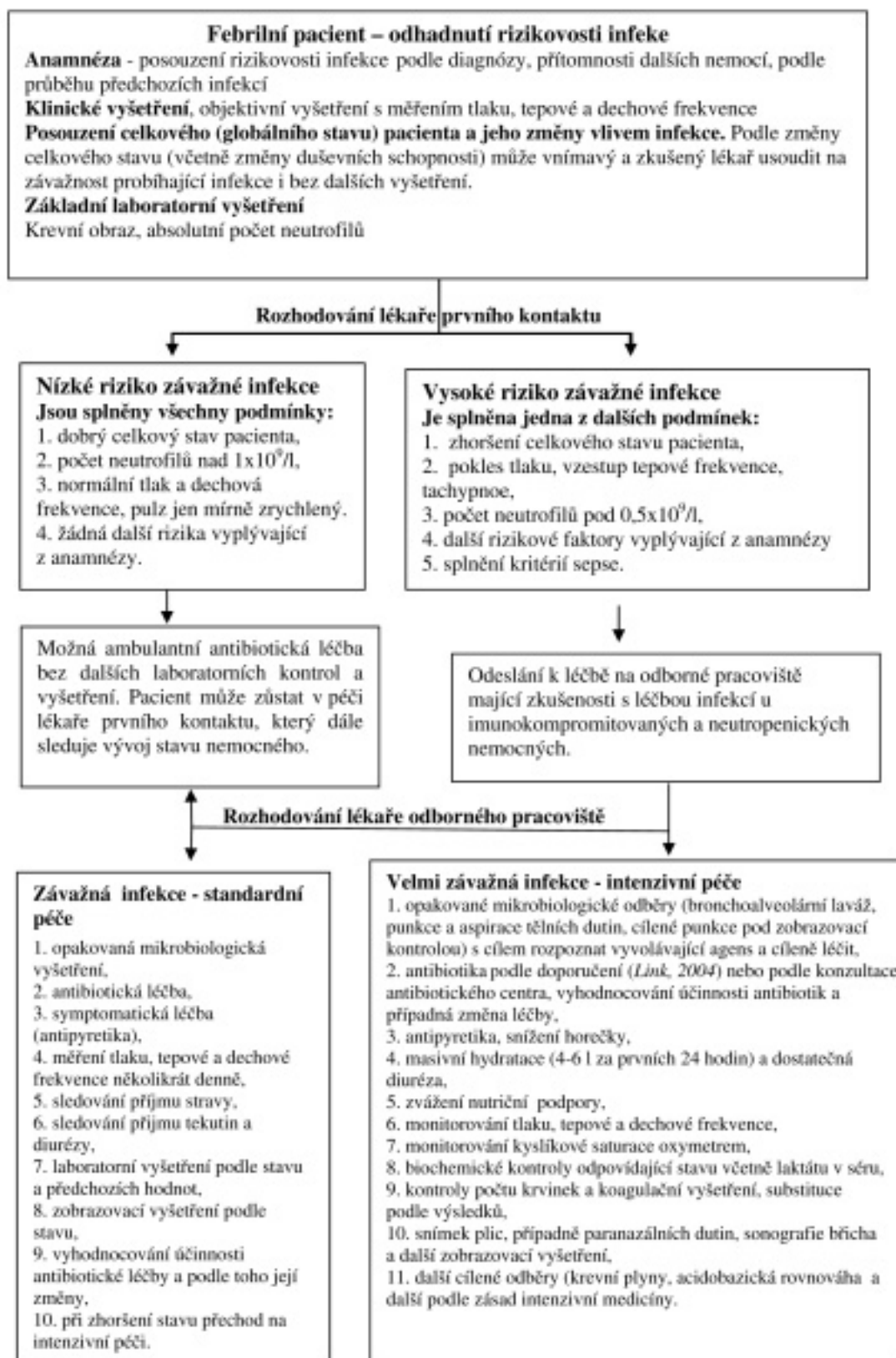
Pacienti s mnohočetným myelomem mají nedostatečnou tvorbu funkčních gamaglobulinů (defekt B-buněčné imunity) a s progresí nemoci postupně narůstá i defekt T-buněčné imunity. Imunitní odpověď na infekční agens je dále snižován vlivem léčby a vlivem přechodného nedostatku granulocytů. Při neutropenii nemusí být přítomny klasické známky zánětu, a to jak klinické, tak například i radiologické. Nezřídka je jediným projevem závažné infekce horečka, jindy mohou být přítomny pouze nespecifické projevy nebo známky zhoršení celkového stavu pacienta (náhlé zhoršení kognitivních funkcí v rámci septické en-

falopatie, pokles tlaku, vzestup teploty, vzestup dechové frekvence, schvácenost).

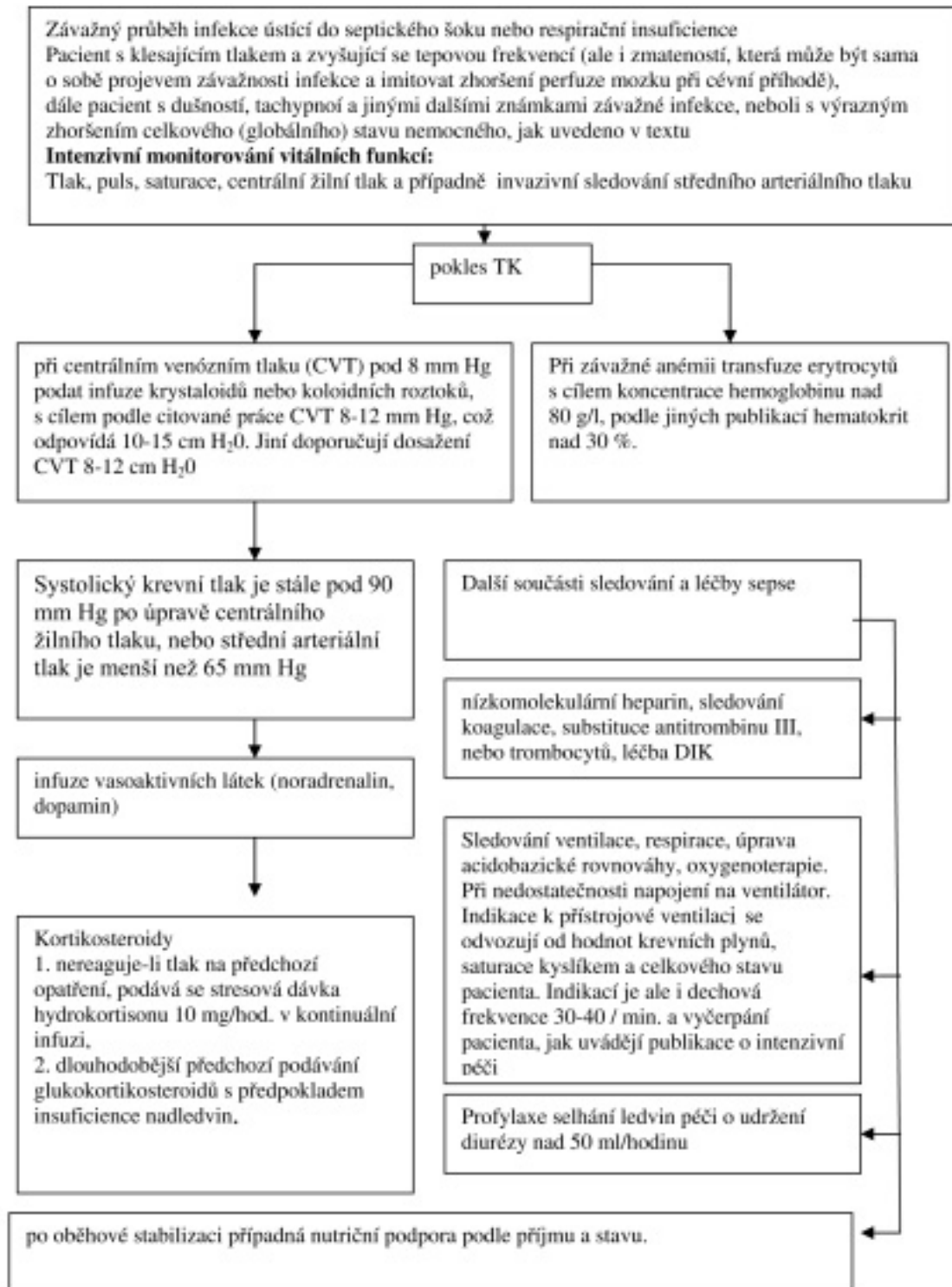
Při léčbě těchto nemocných je velmi důležité brát do úvahy i fakt, že rozvoj infekce neutropenických nemocných může být neočekávaně rychlý až dramatický, takže klinický stav se může zhoršovat i v hodinách. Proto je nezbytné, aby u každého onkologického pacienta s významnou neutropenií (neutrofilů  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) bylo postupováno s velkou rozhodností a aby byla neprodleně provedena potřebná diagnostická i léčebná opatření. Postup pacienta podstupujícího léčbu, u něhož se objeví horečka (znázorňuje obrázek 3).

Pro léčbu infekcí platí obecná pravidla, platná pro všechny

Obr. 3. Postup u febrilního pacienta léčeného pro mnohočetný myelom.



Obr. 4. Léčba pacienta s hrozícím nebo počínajícím septickým šokem.



imunokompromitované nemocné, takže není cílem tohoto textu tyto pravidla zde uvádět, ale pouze připomenout, že existují. V roce 2005 zatím nevzniklo doporučení České hematologické a České onkologické společnosti pro léčbu infekčních komplikací. K dispozici jsou však zahraniční doporučení v originále a dále k dispozici je překlad již třetího „upgradu“ Doporučení pro léčbu jednotlivých infekčních komplikací Německé hematoonkologické společnosti,

kteří je obsaženo v druhém vydání knihy Diagnostické a léčebné postupy Grada - Springer Verlag, 2004 (Link, 2004, Maschmeyer, 2004, Buchheidt, 2004, Böhme, 2004, Runke, 2004, Fatkenheuer, 2004, Schiel, 2004, Berz, 2004, Einsele, 2004, Cornely, 2004). Tato doporučení jsou opatřena komentářem českého mikrobiologa, zohledňující situaci v ČR. Uvedená doporučení jsou vhodným vodítkem pro léčbu infekčních komplikací. V rámci guidelines pro



léčbu mnohočetného myelomu uvedeme pouze dvě schémata zdůrazňující základní body postupu při infekci u pacienta s mnohočetným myelomem.

## **17.2 Ortopedická léčba velkých osteolytických ložisek dlouhých kostí a patologických fraktur osového skeletu a dlouhých kostí**

Ošetřování patologických fraktur dlouhých kostí se zásadním způsobem liší od ošetřování zlomenin u zdravých osob. Zásadním principem ortopedického ošetření je vhodná vnitřní fixace při patologické zlomenině. Vnitřní fixace není však indikována pouze u patologické fraktury, má svoje indikace také u velkého osteolytického ložiska, které významně omezuje pevnost kostí a ohrožuje patologickou frakturou v budoucnu.

V případě patologické fraktury páteře je vždy nutná konzultace ortopeda nebo neurochirurga, který rozhodne o dalším postupu.

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

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT, u něhož je rozsah vyšetření omezen radiační zátěží obvykle na 4 obratle. Špatné nasměrování rozsahu CT vyšetření bylo nejednou příčinou špatného postupu.

Novými směry vývoje je vertebroplastika a kyfoplastika, které mohou být velkým přínosem pro vhodné nemocné.

Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme a pouze odkazujeme zájemce na kapitulu Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci knihy *Kostní nádorová choroba*, Grada 2005 a stejnojmennou kapitolu knihy *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada 2003, kontaktní adresy na centra zabývající se ortopedickou léčbou těchto pacientů lze nalézt na adrese

## **17.3 Radioterapie**

### **17.3.1 Radioterapie u mnohočetného myelomu**

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

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

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

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů (*Wu, 2000*) srovnávala efekt uve-

dených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

Zásady radioterapie u mnohočetného myelomu jsou podobné jako u dalších maligních chorob postihujících skelet a tak zde neuvádíme podrobnější citace, ale pouze odkazujeme na kapitolu *Léčba osteolytických ložisek* zářením knihy *Nádorá kostní choroba*, Grada 2005.

### **17.3.2 Radioterapie u solitárního kostního plazmocytomu**

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

Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy, v případě že solitární plazmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u ložisek menších. Proto je doporučována pro ložiska do průměru 5 cm standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy v 25 frakcích. Alternativní strategií pro primární kostní plazmocytomy, přesahující svojí velikostí 5 cm, je podání chemoterapie s následnou radioterapií (*Soutar, 2004*).

V literatuře lze nalézt také divergentní doporučení pro rozsah radioterapie na solitární ložisko. Extrémní doporučení – ozáření celé kosti s ložiskovým plazmocytomem již dnes neplatí, standardním doporučením je ozářit ložisko tak jak je viditelné na MR s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.

V případě malých kostí, jako jsou obratle, se doporučuje ozářit celý obratel a do pole zavzít navíc jeden obratel nad ložiskem a jeden pod ložiskem. Stejně dávky jsou doporučovány i pro léčbu solitárního měkkotkáňového plazmocytomu. Podrobnosti o léčbě ložiskových plazmocytomů lze najít v guidelines Britské hematologické společnosti (*Soutar, 2004*).

## **17.4 Bisfosfonáty**

### **17.4.1 Informace o bisfosfonátech u mnohočetného myelomu**

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 (*Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, McCloskey, 1998*), pamidronatu (*Berenson, 1996, 1998*), zoledronatu (*Rosen 2001, 2003 a 2004*) a ibandronatu (*Body, 2004 a Tripathy, 2004*).

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 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, zřejmě by byly vyšší než pro osteoporózu a ty by již měly vyšší nežádoucí účinky.

Všechny výše citované studie srovnávají bisfosfonát s placebem. Do roku 2005 byla zveřejněna pouze 1 studie in extenso srovnávající dva preparáty bisfosfonátů, zoledronat versus pamidronat (Rosen 2003). V případě podskupiny pacientek s agresivním karcinomem prsu byl dokumentován vyšší účinek zoledronatu, při globálním hodnocení všech pacientek s karcinomem prsu a s mnohočetným myelomem však mezi pamidronatem a zoledronatem nebylo signifikantního rozdílu.

Vzhledem k tomu, že zatím neexistují další srovnávací klinické studie fáze III, které by srovnaly míru přínosu jednotlivých preparátů, nelze se jednoznačně vyjádřit o superioritě či inferioritě. V roce 2005 jsou tedy všechny preparáty bisfosfonátů při odpovídajícím dávkování považovány za podobně účinné.

Informace o míře přínosu těchto léků v závislosti na délce podávání a diagnóze přináší rozsáhlá metaanalýza (Rosse, 2004).

Dlouhodobé podávání bisfosfonátů snižuje kostní morbiditu a zlepšuje kvalitu života, snižuje spotřebu analgetik a snižuje frekvenci analgetické radioterapie (Attal, 2005).

Výčet klinických studií fáze III a jejich výsledky a hlavní informace z metaanalýzy (Rosse, 2004) jsou uvedeny v knize *Nádorová kostní choroba, Grada 2005*, která je dostupná. Proto tuto argumentaci zde neuvádíme a uvedeme pouze doporučení plynoucí z těchto dat.

#### 17.4.2 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

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

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním selhání a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hodinu. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci. Zoledronat je omezen pouze pro nemocné s dobrou funkcí ledvin. Výrobce doporučuje nepodávat jej dlouhodobě nemocným s hodnotnou kreatininu nad 265  $\mu\text{mol/l}$ . Pro jednorázovou aplikaci v případě hyperkalcemie je povolená hladina vyšší, 400  $\mu\text{mol/l}$ .

V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravu dávek zoledronatu podle clearance kreatininu, což platí pro nemocné s kreatininem v rozsahu od normální hodnot až do 256  $\mu\text{mol/l}$ . Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hodnoty urey a kreatininu při každé aplikaci a při zjištěném vzestupu léčbu přerušit. Zhoršování renálních funkcí se v klinických studiích objevilo po mediánu 4 měsíců a dále pokračovalo zhruba po další dva měsíce i po ukončení podávání zoledronatu. Ibandronat se podává v dávce 6 mg i.v. při snížení clearance pod 0,5 ml/s je doporučena redukce nitrožilní dávky ze 6 na 2 mg a prodloužení trvání infuze nejméně na 1 hodinu. V případě perorální léčby je doporučeno podávat tablety ne denně, ale 1x za týden. Tato doporučení platí v roce 2005 a je pravděpodobné, že dalším poznáním se budou upravovat.

#### 17.4.3 Nežádoucí účinky léčby bisfosfonáty

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

##### 17.4.3.1 Gastrointestinální nežádoucí účinky

Dráždění v oblasti horní části trávicího traktu (jícnu, žaludku) je typické pro perorální preparáty dusík obsahujících bisfosfonátů. Z těch je v případě mnohočetného myelomu používán pouze ibandronat. Pamidronat se v perorální formě nepodává. Zbývající dusík obsahující bisfosfonáty, risedronat a alendronat se po léčbu maligní osteolýzy nepoužívají a v této indikaci nebyly testovány v žádné klinické studii.

Mírné dráždění v dolní části trávicího traktu až řídká stolice může provázet nedusíkaté bisfosfonáty, z nichž je k dispozici pouze klodronat. Pokud mají pacienti zácpu po jiných lécích (centrálně působících analgetických), je to spíše výhodou.

##### 17.4.3.2 Flu like syndrom

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

##### 17.4.3.3 Poškození ledvin

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

V případě dusík obsahujících bisfosfonátů (pamidronat, zoledronat) se nepravidelně objevuje postupně narůstající nefrotoxicita. Incidence zhoršování funkce ledvin v průběhu léčby zoledronatem dosahovala až 10 %, toto číslo je relativně vysoké, nutno si však uvědomit, že popisuje všechny případy zhoršení funkce ledvin bez ohledu na příčinu. Ve studii, srovnávající 4 mg zoledronatu s placebem činila nefrotoxicita zoledronatu 10,9 % a nefrotoxicita placeba 6,7 %, rozdíl nebyl signifikantní. Nicméně nežádoucí

působení zoledronatu na ledviny nelze ignorovat a je nutno při každé aplikaci sledovat hodnotu urey i kreatininu, v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty.

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

U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty bylo popsáno jak glomerulární, tak i tubulární poškození. Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto léků, buňky ledvin se dostávají do kontaktu s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození. Ibandronat nemá v roce 2005 dokumentovanou nefrotoxicitu při podávání 6 mg v 3–4týdenních intervalech.

#### 17.4.3.4 Osteonekróza čelisti

Podávání dusík obsahujících bisfosfonátů je spojováno s rizikem vzniku osteonekrózy čelisti. V posledních letech byl ve světě nejvíce podáván pamidronat a zoledronat, tak není překvapením, že nejvíce případů osteonekrózy bylo popsáno právě po těchto léčích.

Osteonekróza vzniká nejčastěji u nemocných, kteří po dlouhodobé léčbě těmito léky museli podstoupit extrakci zubu. Lůžko po extrakci se obvykle nehojí, obnažuje se kost, vznikají sekvestry mrtvé tkáně, které se postupně uvolňují.

Hypotetickým vysvětlením této zkušenosti je, že antiangiogenní efekt těchto léků zablokuje neovaskularizaci lůžka a tím odpovídající hojení. Infekce má tak otevřenou bránu vstupu.

Čelist se od ostatních kostí liší tím, že podél kořenů zubů je zde přímá komunikace kosti s okolním nesterilním prostředím, čímž se vysvětluje, proč osteonekróza postihuje pouze čelist.

Pokud takový proces vznikne, je nutný radikální stomatochirurgický zákrok.

Frekvence uvedené komplikace není známa, neboť informace o ní pochází hlavně z popisu případů. Prvá zpráva o vztahu podávání dusík obsahujících bisfosfonátů se vznikem osteonekrózy čelisti je z roku 2003 a následovaly další popisy jednoho či více případů. První zpráva o relativní incidenci této komplikace je z roku 2003. Při analýze skupiny 1203 pacientů a omezení na ty pacienty, kteří měli léčbu nejméně 36 měsíců (211 pacientů léčených zoledronatem a 413 pacientů léčených pamidronatem) došli autoři analýzy k závěru, že tato komplikace se objevila u 10 % léčených zoledronatem a jen u 4 pacientů léčených pamidronatem (Durie, 2005)

Tento relativně nový nežádoucí účinek vede k doporučení provést před zahájením léčby uvedenými preparáty stomatologické vyšetření a provést případnou extrakci

těch zubů, u nichž by bylo velmi pravděpodobné, že k zákroku dojde v dohledné době. Teprve po zahojení je vhodné zahájit léčbu dusík obsahujícími bisfosfonáty. Současná literatura popisuje tyto nežádoucí účinky dominantně v souvislosti se zoledronatem či pamidronatem, což jsou nejvíce používané preparáty pro léčbu maligní osteolýzy (Wang, 2003. Pogrel, 2004, Megliorati, 2003).

Zda tento nežádoucí účinek způsobují pouze tyto dva léky, či zda tento nežádoucí účinek je společný i pro další dusík obsahující bisfosfonáty, které jsou používány méně často, není zatím jasné.

V případě, že je nutná extrakce zubu u pacienta léčeného dusík obsahujícími bisfosfonáty, považuje se za vhodné několik měsíců před tím vynechat bisfosfonát, byť přínos tohoto postupu není ověřen klinickými studiemi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

#### 17.4.4 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 postižení skeletu a to již od klinického stadia IA podle Durieho a Salmona (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu a ibandronatu, parenterální formy pamidronatu, zoledronatu.**
- **Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní.**
- **Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3–4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).**
- **Zoledronat se podává v dávce 4 mg v i.v. infuzi 1x za 3–4 týdny.**
- **Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně.**
- **Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.**
- **Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin, jak podrobně uvádí odstavec 17.4.3.**
- **Před podáním bisfosfonátů je vhodné stomatologické ošetření a provedení invazivních zákroků, jejichž provedení by bylo nezbytné v brzké budoucnosti.**

#### 17.5 Anémie

##### 17.5.1 Anémie u mnohočetného myelomu – možnosti léčby

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 způsobena



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 pomýšlet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciálně diagnostická vyšetření.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytů 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 erytrocytů.

V posledních letech se zvyšuje počet randomizovaných kontrolovaných studií, prokazujících účinnost rekombinantního lidského erytropoetinu a darbepoetinu u řady maligních chorob včetně mnohočetného myelomu. Z nich vyplývá, že pravidelné dlouhodobé podávání erytropoetinu nebo darbepoetinu 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 více než 2000 anemických pacientů, kteří měli nemyeloidní maligní chorobu a neměli poškozenou funkci ledvin (*Glaspery, 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 Hodgkinovým 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 dvojitě slepá studie obsahovala 145 pacientů s mnohočetným myelomem.

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

V současnosti však neznáme zcela jednoznačné prognostické ukazatele, podle nichž by bylo možno spolehlivě předpovědět úspěch erytropoetinové léčby. Při odpovídá-

jícím dávkování se zvýší po 4 týdnech léčby koncentrace hemoglobinu nejméně o 10 g/l u více než 80 % nemocných alepší se kvalita jejich života úměrně vzestupu koncentrace hemoglobinu (*Demetri, 1998*).

Podobné výsledky jako s erytropoetinem byly posléze získány u mnohočetného myelomu a u dalších diagnóz pomocí darbepoetinu (*Hedenus, 2003*). Podle souhrnné informace z metaanalýzy (*Jones, 2004*) potvrzují zásadní přínos erytropoetinu a darbepoetinu pro kvalitu života onkologických nemocných.

### 17.5.2 Doporučená indikace erytropoezu stimulačních faktorů v ČR

V souladu s doporučením České hematologické společnosti je vhodné zvážit podání erytropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původ anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob

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

- deficit železa pomocí stanovení železa, ferritinu, transferinu,
- deficit dalších hematopoetických faktorů stanovením koncentrací vitamínu B 12 a kyseliny listové v séru.
- hemolytický původ anémie (vyšetření volného hemoglobinu, haptoglobinu, protilátek proti erytrocytům).

Podání preparátu erytropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erytropoetin. Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na erytropoetin lze očekávat při vysokém endogenním erytropoetinu nad 200 či nad 500 jednotek a dále při současné závažné trombocytopenii a neutropenii.

### 17.5.3 Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulačním erytropoezu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b). Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erytropoetinem vydanou 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)*“.

## 18. 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 alepší 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.

K dispozici je brožurka pro pacienty a informace na internetové stránce [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz).

### Doporučení pro komunikaci

- Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit pacientovi v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa.
- Nejistota obvykle stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více nežli poznání nepříznivé skutečnosti.
- 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 základní informace se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je sestavena tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám dalších 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.

## 19. Literatura

1. ABPI (1999) Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics, 1999-2000 Edition. Datapharm Publications Ltd. London, pp. 212 and 969.
2. 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.
3. Adam, Z., Gregora, E., Hájek, R., et al.: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes* 2003, 9, (Supplementum 1), 1-33.
4. Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J, et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamopatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
5. Adam, Z., Ševčík, P., Vorlíček, J., Mistrík, M.: Nádorová kostní choroba. Praha, Grada 2005, 300 s.
6. Adam, Z., Vorlíček, J., Koptíková, J, et al.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha, Grada 2003, 789 s.
7. Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné

postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání. Praha, Grada - Springer Verlag, 2004, 684 s.

8. Adam, Z.: Terapie refrakterního mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék* 39, 1993, 279-294.
9. 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.
10. Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine* 105, 1986, 8-11.
11. Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D.: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Int. Med.*, 150, 1990, 1693-1695.
12. Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S.: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Amer. J. Hematol.*, 33, 1990, 86-89.
13. Alexanian, R., Barlogie, B., Dixon, D.: High dose glucocorticoid treatment for multiple myeloma. *Ann. Intern Med.*, 105, 1986, 8-11.
14. Alexanian, R., Barlogie, B., Ventura G.: Chemotherapy for resistant and relapsing multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl.*, 51, 1989, 40-4.
15. Alexanian, R., Barlogie, B.: New treatment strategies for multiple myeloma. *Amer. J. Hematol.*, 35, 1990, 194-198.
16. Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K, et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 1992, 887-890.
17. 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.
18. Alexanian, R., Weber D., Giral S., et al.: Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol.*, 13, 2002, 7, 1116-1119.
19. Alexanian, R., Weber, D., Goral, S., et al.: Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27, 1037-1043.
20. Anagnostopoulos, A., Weber, D., Rankin, K., et al.: Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma *Br J Haematol.*, 2003, 121, 768-771.
21. Attal M, Harousseau JL., Facon T., et al. A prospective randomized trial of single versus double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2003, 349, 2495-2502.
22. 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.
23. Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M, et al.: A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 91-97.
24. Attal, M., Harousseau JL., Leyvraz, S., et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01.
25. Avet-Loiseau, H.: Genetics of multiple myeloma. *Hematology*, 1, 2005; 1, 206-210.
26. Avvisati, G., Petrucci, M. T., Mandelli, E.: The role of biotherapies (interleukin, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 1995, 815-829.
27. Bačovský, J., Ščudla, V., Vytřasová, M., et al.: Monitoring of markers of osteoresorption and bone formation in multiple myeloma. *Int. Journal of Hematology*, 76, 2002, Suppl. 1, s. 107 (P296).
28. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E, et al.: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 114, 2001, 822-829.
29. 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. *Blood*, 94, 1999, 578a.

30. Barlogie, B.: Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol.*, 2003, 40 (Suppl 4), 33-38.
31. 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.
32. Barlogie, B., Kyle, R.A., Anderson, K.C., et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood*, 2003, 103, 42a.
33. Barlogie, B., Shaughnessy, J., Tricot, G, et al.: Treatment of multiple myeloma. *Blood*, 103, 2004, 20-32.
34. Barlogie, B., Smith, L., Alexanian, R.: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984, 1353-1356.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Bergsagel, D. E.: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology* 8, 1995, 783-794.
42. Berz, H., Auer, H. W., Weissinger, F.: Antimikrobiální léčba febrilních komplikací po vysokodávkované chemoterapie s případnou radioterapií a autologní transplantací krvetvorných buněk s. 619-626. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
43. Bielsa, I., Teixido, J., Ribera, M., Ferrandiz, C.: Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology*, 1994, 89, 179-181.
44. 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.
45. 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.
46. Bladé, J., Sureda, A., Ribera, J. M., et al.: High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. *Blood*, 102, 2003, 43a.
47. Bladé, J., Vesole, D. H., Gertz, M. A.: Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*, 2003, 102, 3469-3477.
48. Boccadoro, M., Argentino, C., Avvisati, L, et al.: Melphalan plus prednisone followed by interferon alfa plus dexamethasone maintenance therapy improves remission duration of myeloma patients. *Blood*, 90, 1997, 10, Suppl. 1, 355A, abstr. 1586.
49. 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.
50. Body, J. J.: Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur. J. Cancer.*, 2004, Suppl. 5-8.
51. Böhme A., Ruhnke M., Buchheidt D, et al.: Léčba mykotických infekcí v hematologii a onkologii s.589-596. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
52. Bowcock, S.J., Rassam, S.M., Ward, S.M., et al.: Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*, 2002, 7, 51-53.
53. Brandes, L. J., Israels, L.G.: Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 39, 1987, 362-368.
54. 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.
55. 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.
56. Browman, G. P., Bergsagel, D., Sichi, 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.
57. 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.
58. Buchheidt, D., Böhme, A., Cornely O. A.: Diagnostika a léčba potvrzené (dokumentované) infekce u neutropenických pacientů. 583-588. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
59. Bunn, R., Ashley, C.: *The Renal Drug Handbook* Radcliffe. Medical Press, Oxford, 1999, 96 and 270.
60. 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.
61. Cavo, M., Zamagni, E., Cangini D., et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 2005, 1, 35-39.
62. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al.: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, 826-831.
63. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al.: Update on high-dose therapy-italian studies. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL 8.04.
64. Cermane, P., Ravaud, P., Katsahian, S., et al.: High-dose therapy (HDT) and autologous stem cell (ABSC) transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma (MM): results of a randomized trial in 190 patients aged 55 to 65 years. *Blood*, 94, 1999, (Suppl 1): 396a.
65. 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.
66. 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.

67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Cornely, O. A., Böhme, A., Buchheidt, D, et al.: Profylaxe invazivních mykotických infekcí u nemocných s hematologickými maligními chorobami a solidními tumory 637-642. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
71. Craddock, C., Bardy, P., Kreiter, S, et al.: Short report: engraftment of T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cells using a reduced intensity conditioning regimen. *Brit. J. Haematol.*, 111, 2000, 797-800.
72. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R, et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 105, 2005, 1532-4539.
73. 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.
74. Dammacco, F., Castoldi, G., Rodjer, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
75. Delmas, P. D., Charhon, S., Chapuy, E, et al.: Long term effects of dichloromethylene diphosphate (Cl<sup>2</sup>MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolism Bone Disease Related Research*, 4, 1982, 163-168.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Dimopoulos, M. A., Anagnostopoulos, A.: Thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: pivotal trials conducted outside the United States. *Semin Hematol.* 2003, 40, (Suppl 4), 8-16.
80. Dimopoulos, M. A., Hamilos, G., Zomas, A., et al.: Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol. J.*, 5, 2004, 112-117.
81. Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, A., Smith, T, et al.: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Amer. J. Med.*, 94, 1993, 57-61.
82. Dimopoulos, M. A., Zervas, K., Kouvatseas, G., et al.: Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 12, 2001, 991-995.
83. 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.
84. Durie, B. G., Kyle, R. A., Belch, A., et al.: Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J.*, 4, 2003, 379-398.
85. Durie, B. G.: Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol.*, 29, 2002, (6 Suppl 17), 34-38.
86. Durie, G. M., Katz, M., Growley, J, et al.: Osteonecrosis or the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.*, 353, 2005, 99-202.
87. Einsele H., Bertz H., Beyer J, et al.: Infekční komplikace po alogenní transplantaci kostní dřeně s. 627-636. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004, 684 s.
88. Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillermin, 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.
89. Facon, T., Mary, JY., Hulin, C., et al.: MP-Thalidomide Thalidomide and high high-dose dose therapy therapy using Melphalan Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> 100 mg/m<sup>2</sup> for for newly newly diagnosed diagnose myeloma patients myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis analysis of the IFM 99 of the IFM 99-06 trial on 340 patients. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PL 10.07.
90. Fatkenheuer G., Buchheidt D., Cornely O A.: Infekce související s centrálními žilními katétry u neutropenických nemocných 603-610. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004, 684 s.
91. Fawaz, A., Magro, L., Leleu, X., et al.: Impact of Thalidomide on Survival of Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2002, 384b (abstr.).
92. Femand, 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.
93. Femand, JP: High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long term follow up of the prospective studie sof the MAG group. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PL 8.05.
94. Femand, JP: 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, 3131-6.
95. 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.
96. Flaisch, H.: Bisphosphonates in bone disease. New York, Boston, Academic press, 2000, 212 s.
97. Fleisch, H.: Bisphosphonates, pharmacology and use in the treatment of tumor induced hypercalcemia in metastatic bone disease. *Drugs*, 41, 1991, 6, 919-944.
98. Foldyna, D., Kamelander, J., Krejci, M., et al.: Desirable and undesirable effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *Vnitřní Lék*, 49, 2003, 11, 859-868.
99. Fonseca, R., Bersagel, PL., Chesi, M., et al: Integration of Genetics in a Comprehensive Pathogenesis Model for Myeloma. *Haematologica*, 90, 2005, 4-5 (Abstr.PL2.01).
100. Fonseca, R.: Multiple Myeloma: Cytogenetics, FISH, and beyond. *Lymphoma & Myeloma*, 2004, 11.
101. 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.
102. 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.
103. Gahrton, G.: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 92, 1996, 251-254.
104. Ganeval, D., Rabian, C., Guerin, V, et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital*, 21, 1992, 347-370.
105. Garcia-Sanz, R., Gonzalez-Porrás, J. R., Hernandez, J. M., et al.:



- The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 18, 2004, 4, 856-863.
106. Geerts, WH., Pineo, G. F., Heit, J. A., et al.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 126, 2004, 3 Suppl., 338-400.
  107. Glaspy, J., Bukowski, R., Steinberg, D, et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study group. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
  108. Goldschmidt, H., Bouko, Y., Bourhis, J.-H., et al.: CD34+ selected PBCT 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.
  109. Goldschmidt, H., Egerer, G., Ho., et al.: Autologous and allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, 5, Suppl 2.:S25-6.
  110. Goldschmidt, H.: Single vs double high dose therapy in multiple myeloma second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PL 8.02.
  111. 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.
  112. Greipp, P. R. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin. Hematol.*, 29, 1992, 24-45.
  113. Greipp, P. R., San Miguel J., Durie BG, et al.: International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 23, 2005, 15, 3412-3420.
  114. 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.
  115. Gunzler, V.: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf.*, 1992, 7, 116-134.
  116. Hájek, R., Maisnar, V., Krejčí, M.: Thalidomid. *Klin farmakol Farm.*, 2005, 19, 43-46.
  117. Hájek, R., Študla, V., Tothová, E., et al.: Praktické výstupy získané z databázi České myelomové skupiny u více než 500 nemocných s mnohočetným myelomem. XIX. Olomoucké hematologické dny, Sborník abstrakt, abstrakt No 156, s 72.
  118. Hájek, R.: Co očekávat od léčby novými léky – thalidomidem a Velcade? XIX. Olomoucké hematologické dny, Sborník abstrakt, abstrakt No 56, s. 29.
  119. Hájek, R., Scudla, V., Schutzova, M., et al.: Results of the CMG using autologous transplantation or autologous retransplantation *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PO.604
  120. Harousseau, JL., Attal, M., Leleu, X., et al.: Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autoPBSCT in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PO.724
  121. Harousseau, J. L., Moreau, P., Attal, M, et al.: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 18, 2005, 603-618.
  122. Health Service Circular: Better blood transfusion. HSC 1998/224, www document. URL: <http://tap.ccta.gov.uk/doh/coin4.nsf/Circulars>.
  123. Hedenus, M, Adriansson, M., San Miguel, J., et al. for Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 122, 2003, 3, 394-403.
  124. 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.
  125. Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B, et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
  126. 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.
  127. Chen, TL., Vogelsang, GB., Petty, BG., et al.: Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.*, 1989, 1402-405.
  128. Child, JA., Morgan, GJ., Davies, FE., et al.: Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2003, 1875-1883.
  129. Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J., et al.: A Phase II Multicenter Randomized Study of the Proteasome Inhibitor Bortezomib (VELCADE™, Formerly PS-341) in Multiple Myeloma (MM) Patients (pts) Relapsed after Front-Line Therapy. *ASH 2002*, abstr. 3207.
  130. Jagannath, S., Durie, B., Wolf, J., et al.: Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for patients with untreated multiple myeloma. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, abstr. 0.725.
  131. 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.
  132. 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.
  133. Jones, M., Schenkel, B., Just, J.: Epoetin alfa improves quality of life in cancer patients. Results of a metaanalysis. *Cancer*, 101, 2004, 8, 1720-1732.
  134. 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.
  135. Juliussen, 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.
  136. 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.
  137. Kintzel, P. E., Dorr, R. T.: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, 33-64.
  138. 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.
  139. Krivanova, A., Hajek, R., Krejci, M., et al.: T2 Model - a Pilot Study for the Evaluation of the Experimental Therapy of Multiple Myeloma Relapsing after the First Autologous Stem Cell Transplantation, *Onkologie* 2004, 27.
  140. Kroger, N., Sayer, H. G., Schwerdtfeger, R, et al.: Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*, 100, 2002, 3919-3924.
  141. Kropff, M. H., Lang, N., Bisping, G., et al.: Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (Hyper CDT) in advanced multiple myeloma: Final results of phase II trial. *Blood*, 100, 2002, 402a (abstr).
  142. 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.
  143. Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, L, et al.: Randomized placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340, 1992, 1049-1052.



144. Lahuerta, J. J., Grande, C., Blade, J., et al.: Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43, 67-74.
145. Lee, C.K., Barlogie, B., Munshi, N., et al.: DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol.*, 15, 2003, 2732-2739.
146. Leleu, X., Magro, L., Fawaz, A., et al.: Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood*, 100, 2002, 1519-20.
147. 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.
148. Link H., Böhme A., Cornely O. A., et al.: Antimikrobiální léčby horečky nejasného původu u neutropenických pacientů s. 559-572 in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J., et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004.
149. 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.
150. Lokhorst, H.M., Breikreuz, B., van der Holt, E., et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.1, PL10.06.
151. Ludwig, H., et al.: Continuous Prednisolone versus Conventional Prednisolone with VMCP-Interferon- $\alpha$ 2b as First-Line Chemotherapy in Elderly Patients with Multiple Myeloma *British J. Haematol.*, přijato do tisku.
152. Ludwig, H., Drach, J., Tothova, E., et al.: Thalidomide-Dexamethasone vs Melphalan-Prednisolone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 90, 2005, supplement No.3, 0399.
153. 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.
154. MacLennan, I. C., Cooper, E. H., Chapman, C. E., et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
155. Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, 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.
156. Maloney, D. G., Molina, A. J., Sahebi, F., et al.: Allografting with non myeloablative conditioning following cytoreductive autograft for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*, 102, 2003, 3447-3454.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Markowitz, G. S., Appel, G. B., Fine, P.L., et al.: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12, 2001, 1164-1172.
161. Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D., Diagnostika a antimikrobiální léčba plicních infiltrátů u pacientů s febrilní neutropenií s. 573-582. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J., et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
162. 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. Haematol.*, 100, 1998, 317-325.
163. 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.
164. 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.
165. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. *Brit. Med. J.*, 1, 1971, 640-641.
166. Meglioni, C. A.: Bisphosphonates and oral cavity avascular necrosis. *J. Clin. Oncol.*, 21, 2003, 4253-4254.
167. 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.
168. Mellstedt, H., Bjorkholm, M., Holm, G.: Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scandinavica*, 202, 1977, 5-9.
169. Minnema, M.C., Fijnheer, R., De Groot, P.G., et al.: Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost.*, 3, 2003, 445-449.
170. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 13, 2002, 187-192.
171. Mitsiades, N., Mitsiades, C. S., Poulaki, V., et al.: Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*, 99, 2002, 4525-4530.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Mysliveček, M., Bačovský, J., Nekula, J., et al.: Scintigrafie pomocí  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. *Nukleární medicína* 2003, 220-230.
176. Mysliveček, M., Bačovský, J., Kamínek, M., et al.: Scintigrafie pomocí  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin. Onkol.*, 17, 2004, 13-17.
177. Mysliveček, M., Bačovský, J., Kamínek, M., et al.: Prediktivní cena  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. *Klin. onkol.* 2004, 22-29.
178. Mysliveček, M., Bačovský, J., Koranda, P., et al.: Technetium- $^{99m}$ -MIBI scintigraphy in patients with multiple myeloma: a role of the examination in the follow-up and its prognostic value. *Eur. J. Nuclear Med.*, 30, 2003, Suppl 2, S. 284.
179. Neben, K., Moehler, T., Benner, A.: Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res.*, 2002, 8: 3377-3382.
180. Nekula, J., Ščudla, V., Bačovský, J.: Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes. radiol.*, 52, 1998, 5, 290-294.
181. Nekula, J., Bačovský, J., Ščudla, V., et al.: Posouzení vlivu léčby na výsledky vyšetření s pomocí  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie a magnetické rezonance v období aktivního onemocnění a remise po chemoterapii. *Čes. radiol* 2003, 5, 99-103

182. Nekula, J., Mysliveček, M., Bačovský, J., et al.: Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Čes. radiol.*, 58, 2004, 2, 65-70.
183. Nekula, J., Mysliveček, M., Bačovský, J., et al.: Multiple myeloma: Predictive value of MRI of the spine and 99Tc MIBI scintigraphy in the diagnosis and therapy. *Eur. Radiol.*, 14, 2004 Suppl. 2, 30.
184. 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.
185. Olojhungbe, 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.
186. 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, 54-62.
187. 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.
188. 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.
189. Palumbo, A., Bertola, A., Cavallo, F., et al.: Low-Dose Thalidomide and Dexamethasone Improves Survival in Advanced Multiple Myeloma. *Blood*, 100, 2002, 211a (abstr.).
190. Palumbo, A., Bertola, A., Musto, P., et al.: A Prospective Randomized Trial of Oral Melphalan, Prednisone, Thalidomide (MPT) vs Oral Melphalan, Prednisone (MP): An Interim Analysis. *ASH 2004 Annual meeting, Abstrakt book, abstrakt No 207.*
191. Palumbo, A., Bringhen, S., Petrucci, MT., et al.: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104, 2004, 3052-3057.
192. Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A., et al.: Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 2001, 399-403.
193. 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.
194. Peest, D., Blade, J., Harausseu, J. L.: Cytokine therapy in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 425-432.
195. Pogrel, M. A.: Bisphosphonate and bone necrosis. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 62, 2004, 391-392.
196. 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.
197. 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.
198. Rajkumar, S. V.: Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematom*, 2003, (Suppl 4), 17-22.
199. Rajkumar, SV., Hayman, S., Gertz, MA., et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.*, 2002, 20, 4319-4323.
200. Rasmussen, T., Bjorkstrand, B., Andersen, H., et al.: Efficacy and safety of CD34-selected and CD19-depleted autografting in multiple myeloma patients: a pilot study. *Exp Hematol.*, 2002, 30, 82-88.
201. 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.
202. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, MWA., et al.: Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2005, 24, 2487-98.
203. Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J., et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.*, 26, 2003, 348, 2609-2617.
204. Richardson, P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., et al.: Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N.Engl. J. Med.*, 352, 2005, 2487-2498.
205. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W. Jr, et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 100, 2004, 36-43.
206. Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M, et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 98, 2003, 1735-44.
207. Rosen, L. S., Gordon, D., Kaminski, M, et al.: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III double blind comparative trial. *Cancer J.*, 7, 2001, 377-387.
208. Ross, J. R., Saunders, Y., Edmonds, P. M, et al.: A systematic review of the role of bisphosphonate in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8, 2004, 4, 1-139.
209. Ross, J. R., Saunders, Y., Edmonds, P. M, et al.: Systematic review of role of bisphosphonate on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Brit. Med. J.* 327, 2003, 469-472.
210. Ruhnke, M., Böhme, A., Buchheidt D.: Diagnostika invazivních fungálních infekcí v hematologii a onkologii s. 597 - 602. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
211. Rus, C., Bazzan, M., Palumbo, A., et al.: Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma: serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.*, 11, 2004, 2063-2065.
212. Saha, H. H. T., Castren-Kortekangas, P., Ojanen, S, et al.: Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J. Bone Mineral Research*, 9, 1994, 12, 1953-1958.
213. Saha, H.H.T.: Pharmacology of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Periton. Dialysis. Int.*, 18, 1998, 2, 204-209.
214. Salmon, S. E., Crowley, J. J., Balzerzak, P, et al.: Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma. A southwest Oncology Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3, 890-896.
215. 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.
217. 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.
218. Samson, D. for Guidelines Working Group of the UK myeloma forum, British Committee for Standards in Haematology. Guideline: Diagnosis and management of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 115, 2001, 522-540.
218. 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.
219. San Miguel, J. F., Blade, C. Garcia-Sanz, R.: Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 84, 1999, 36-58.
220. Shaughnessy, J.: The transcriptome of multiple myeloma defines

- disease subgroups with distinct genetic and clinical features and also allows identification of genes highly correlated with an aggressive clinical course. *Lymphoma & Myeloma* 2004, 19-21.
221. Schiel X., Hebart H., Kern W. V.: Sepse u neutropenických nemocných. 611-618. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J., et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004, 684 s.
  222. Schumacher, H. J., Wilson, J. G., Terapane, JF., et al.: Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2, 1970, 265-269.
  223. 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.
  224. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1999, 1565-1571.
  225. 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.
  226. Southar, R, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of the bone and solitary extramedullary plasmocytoma. *Brit. J. Haematol.*, 124. 2004, s. 717-726.
  227. 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.
  228. Ščudla, V., Bačovský, J., Indrák, K., et al. for Czech Myeloma Group: Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. *Hematol. J.*, 4, 2003, 351-357.
  229. Ščudla, V., Bačovský, J., Vyřasová, M.: Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. *Osteol. bulletin*, 6, 2001, 3, 95.
  230. Ščudla, V., Nekula, J., Bačovský, Z., et al.: Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čes. Revmatol.*, 5, 1997, 1, 51-52.
  231. Špička, I., Hájek, R., Kleibl, R.: Velcade bortezomib. V tisku remedia 2005
  232. Špička, I., Hájek, R., Gregora, E., et al.: První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu thalidomidem v České republice. *Klinická onkologie* 2002 (Supplementum 1), 42-44.
  233. Thomas, D. A., Kantarjian, H. M.: Current role of thalidomide in cancer treatment. *Current Opinion in Oncology*, 12, 2000, 564-573.
  234. 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.
  235. Tricot, G., Barlogie, B., Van Rhee, F.: Treatment advances in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 125, 2004, 1, 24-30.
  236. Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H., 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.
  237. 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.
  238. Tripathy, D., Budde, M.: Assessing the efficacy of ibandronate for the prevention of skeletal related events in metastatic bone Diseases. *Bone*, 34. 2004, Suppl.1 S 83.
  239. Tripathy, D., Lichinitzer, M., Lazarev, A., et al.: Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized double blind placebo controlled trial. *Ann. Oncol.*, 15, 2004, 743-750.
  240. 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.
  241. Vyřasová, M., Ščudla, V., Nekula, J., et al.: Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř. Lék.* 47, 2001, 10, 694-698.
  242. Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.
  243. Wang, J., Goodger, N. M., Pogrel, M. A.: Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 61, 2003, 1104-1107.
  244. Weber, D. M., Dimopoulos, M. A., Moulopoulos, L. A., et al.: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 810-814.
  245. Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 2003, 21, 16-19.
  246. Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood* 1999, 94 (Suppl 1): 604a (abstr).
  247. Weerd, O, van de Donk, N., Veth, G, et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide - prenisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Netherlads J. Med.*, 2001; 59: 50-56.
  248. Westin, J., Rodjer, 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.
  249. Winearls, C. G.: Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
  250. 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.
  251. 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.
  252. Wu ,K. L., Wieringen, W., Vellenga, E., et al.: Analysis of the efficacy and toxicity of bortezomib for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in community practice. *Haematologica*, 2005, 90, 996-7.
  253. Yakoub-Agha, I., Attal, M., Dumontet, C.: Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients-report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Hematol J.*, 3, 2002, 4,185-192.
  254. Zangari M, Siegel E, Barlogie B., et al.: Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*, 15, 2002, 100(4), 1168-71.
  255. Zangari, M., Anaissie, E., Barlogie, B., et al.: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98, 2001, 1614-1615.
  256. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.*, 126, 2004, 715-721.
  257. Zangari, M., Barlogie, B., Thertulien, R., et al.: Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma*, 2003, 4, 32-35.
  258. Zangari, M., Siegel, E., Barlogie, B., et al.: Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*, 100, 2002, 1168-1171.
  259. 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.
  260. 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.