

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR E 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR	HÁJEK ROMAN
MAYER JIŘÍ	KOCÁK IVO
ČOUPEK PETR	ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno	KOZA IVAN, Bratislava
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava	LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno	MAYER JIŘÍ, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava	MECHL ZDENĚK, Brno
BILDER JOSEF, Brno	NĚMEC JAROSLAV, Brno
ČOUPEK PETR, Brno	ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
DRBAL JOSEF, Brno	PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť	PLEŠKO IVAN, Bratislava
FAIT VUK, Brno	PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
HÁJEK ROMAN, Brno	REJTHAR ALEŠ, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava	SIRACKÝ JÁN, Bratislava
KALLAY JOZEF, Bratislava	SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava	UJHÁZY VILIAM, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel	VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KLENER PAVEL, Praha	VYZULA ROSTISLAV, Brno
KOCÁK IVO, Brno	WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOUTECKÝ JOSEF, Praha	ŽALOUĐÍK JAN, Brno
KOVAŘÍK JAN, Brno	

Vydání suplementu podpořila:

Česká myelomová skupina, nadační fond LF Masarykovy univerzity v Brně

1. Hájek R. Úvodní slovo redaktora	5
2. Študla V., Bačovský J., Vytřasová K., Ordeltová M., Papajík T., Opichalová D., Farbiaková V., Srovnalík K., Šumná E., Kuča B., Šlezar J., Heincová V., Živná J., Lautnerová E., Krajsová I., Kubečková M., Schlemmer P., Gumulec J., Vránová M., Mičaníková M., Novosadová L., Lasota L., Číhal K., Martínek A. Prognostické faktory a klinické stážovací systémy u mnohočetného myelomu v souboru 237 nemocných léčených v období 1991-2002 konvenční chemoterapií I. Prognostický význam vybraných klinických a laboratorních ukazatelů	7
3. Študla V., Bačovský J., Vytřasová M., Ordeltová M., Budíková M., Papajík T., Kusá L., Farbiaková V., Srovnalík K., Šumná J., Šlezar J., Heincová V., Živná J., Lautnerová E., Krajsová I., Kubečková M., Schlemmer D., Gumulec J., Vránová M., Mičaníková M., Novosadová L., Lasota Z., Číhal K., Martínek A. Prognostické faktory a klinické stážovací systémy u mnohočetného myelomu v souboru 237 nemocných léčených v období 1991-2002 konvenční chemoterapií II. Prognostický význam některých dosavadních stratifikačních systémů	15
4. Hájek R., Krejčí M., Študla V., Bačovský J., Vytřasová M., Faber E., Papajík T., Schützová Y., Koza V., Šumná E., Kuča B., Fraňková H., Lehačka F., Štěpánková H., Gumulec J., Stavařová Z., Rezek Z., Praskač P., Cahová S., Vránová M., Vepřek K., Třasot T., Kessler P., Pozděňová V., Walterová L., Štefánek I., Matuška M., Králová E., Dastych M., Heinzová V., Meluzínová I., Rothová E., Švecová N., Novosadová L., Hausdorf P., Leníčková S., Seifertová N., Benčíková V., Vostrejřšová S., Mayer J., Vorlíček J., Adam Z. Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie „4W“ České myelomové skupiny	21
5. Maisnar V., Kmoníček M., Žák P., Jebavý L., Voglová J., Malý J. Výsledky léčby mnohočetného myelomu ve východočeském regionu v období 1997 – 2001	28
6. Křivanová A., Hájek R., Adam Z., Krejčí M., Büchler T., Študla V., Bačovský J., Vytřasová M., Koza V., Schützová M., Svobodník A., Mayer J., Vorlíček J. Retransplantace u nemocných s mnohočetným myelomem (MM) relabujícím po první autologní transplantaci (Pilotní studie CMG)	31
7. Krejčí M., Hájek R. Klinická studie CMG 2002 - oznámení zahájení nové mezinárodní randomizované klinické multicentrické studie České myelomové skupiny	36
8. Hájek R., Büchler T., Musilová R., Křivanová A. Perspektivní léky v léčbě mnohočetného myelomu	38
9. Špička I., Hájek R., Gregora E., Strub J., Foldyna D., Janovská M., Kamelander J., Neuwirtová R. První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu v České republice	42
10. Büchler T., Musilová R., Kovářová L., Hájek R. Vakcíny v léčbě mnohočetného myelomu	44
11. Adam Z., Vorlíček J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu vypracované Anglickou hematologickou společností v roce u 2001 – vzor informace poskytující kompletní obraz současných znalostí a optimálních léčebných postupů	48

CONTENTS OF SUPPLEMENT

Multiple myeloma – current treatment strategy

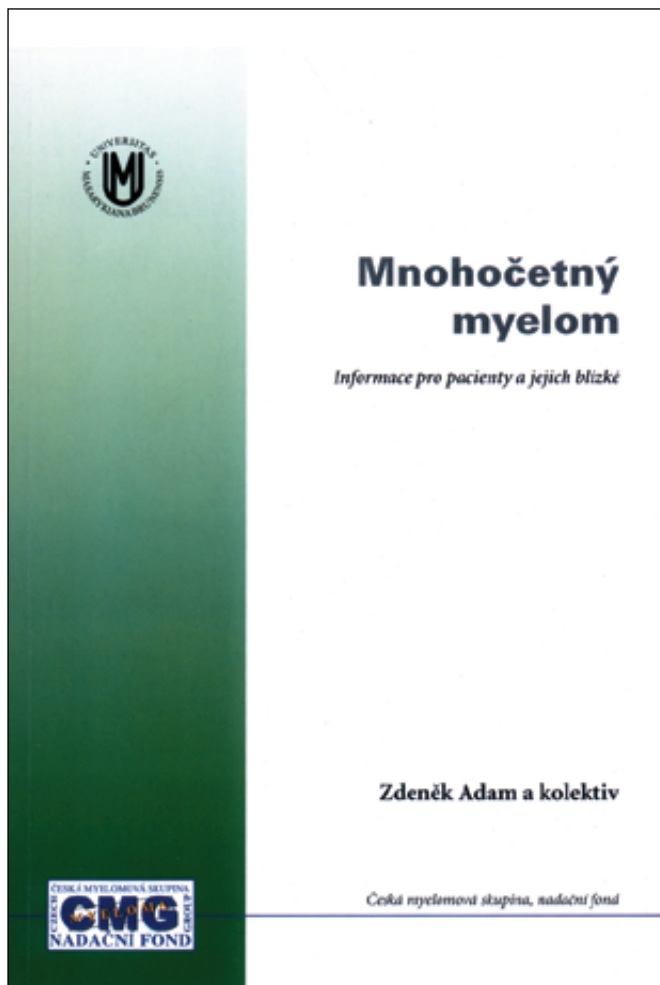
1. Hájek R. Editorial	5
2. Ščudla V., Bačovský J., Vytřasová K., Ordeltová M., Papajík T., Opichalová D., Farbiaková V., Srovnalík K., Šumná E., Kuča B., Šlezar J., Heincová V., Živná J., Lautnerová E., Krajsová I., Kubečková M., Schlemmer P., Gumulec J., Vránová M., Mičaníková M., Novosadová L., Lasota L., Číhal K., Martínek A. Prognostic factors and clinical staging systems in multiple myeloma in the group of 237 patients treated in the period 1991-2002 by conventional chemotherapy I. Prognostic significant of a set of clinical and laboratory parameters	7
3. Ščudla V., Bačovský J., Vytřasová M., Ordeltová M., Budíková M., Papajík T., Kusá L., Farbiaková V., Srovnalík K., Šumná J., Šlezar J., Heincová V., Živná J., Lautnerová E., Krajsová I., Kubečková M., Schlemmer D., Gumulec J., Vránová M., Mičaníková M., Novosadová L., Lasota Z., Číhal K., Martínek A. Prognostic factors and clinical staging systems in multiple myeloma in the group of 237 patients treated in the period 1991-2002 by conventional chemotherapy II. Prognostic significance of contemporary stratification systems	15
4. Hájek R., Krejčí M., Ščudla V., Bačovský J., Vytřasová M., Faber E., Papajík T., Schützová Y., Koza V., Šumná E., Kuča B., Fraňková H., Lehačka F., Štěpánková H., Gumulec J., Stavařová Z., Rezek Z., Praskač P., Cahová S., Vránová M., Vepřek K., Třasot T., Kessler P., Pozdénová V., Walterová L., Štefánek I., Matuška M., Králová E., Dastych M., Heinzová V., Meluzínová I., Rothová E., Švecová N., Novosadová L., Hausdorf P., Leníčková S., Seifertová N., Benčíková V., Vosrřejšová S., Mayer J., Vorlíček J., Adam Z. Treatment of multiple myeloma with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance therapy with interferon alpha or by sequential maintenance therapy with interferon alpha and dexametazone. Randomized trial „4W“ of Czech myeloma group	21
5. Maisnar V., Kmoníček M., Žák P., Jebavý L., Voglová J., Malý J. The Results of multiple myeloma therapy at east Bohemian region in the period 1997-2001	28
6. Křivanová A., Hájek R., Adam Z., Krejčí M., Büchler T., Ščudla V., Bačovský J., Vytřasová M., Koza V., Schützová M., Svobodník A., Mayer J., Vorlíček J. Retransplantation in patients with multiple myeloma (MM) relapsing after the first autologous transplantation (A Pilot Study of Czech Myeloma Group)	31
7. Krejčí M., Hájek R. Clinical trial CMG 2002 – start of the new international multicentric randomized trial sponsored by Czech Myeloma Group	36
8. Hájek R., Büchler T., Musilová R., Křivanová A. New perspectives in the treatment of multiple myeloma	38
9. Špička I., Hájek R., Gregora E., Strub J., Foldyna D., Janovská M., Kamelander J., Neuwirtová R. The first results with the thalidomide treatment in the Czech Republic	42
10. Büchler T., Musilová R., Kovářová L., Hájek R. Vaccines in the treatment of multiple myeloma	44
11. Adam Z., Vorlíček J. Guidelines on the Diagnosis and Management of Multiple myeloma elaborated with The UK Myeloma Forum in 2001. Example of Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Algorithms	48



INFORMUJETE PLNĚ SVÉ NEMOCNÉ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM?

Naši nemocní mají právo na získání přesných a vyčerpávajících informací. Je velmi obtížné a někdy i nevhodné sdělit takové informace v krátké době při ambulantním pohovoru s nemocným. Zvláště pak, je-li obsahem sdělení tak závažná informace jakou sdělení diagnózy nádorového onemocnění obecně je. Z pohledu nemocného je obtížné vnímat množství zcela nových a často pro něj závažných informací. Písemná informace je dnes považována za nedílnou součást informování nemocného s onkologickou diagnózou.

Nadační fond České myelomové skupiny ve spolupráci s firmou Schering připravil druhé vydání brožury pro nemocné s mnohočetným myelomem s názvem „**Mnohočetný myelom, Informace pro pacienty a jejich blízké**“.



Brožura je pro hematology a onkology zdarma. Máte-li o ni zájem, volejte 42 05 4719 2413

Naleznete ji rovněž v adresáři „Informace pro pacienta“ na internetových stránkách CMG (www.cmg.myeloma.cz).



MNOHOČETNÝ MYELOM (MM) tvoří asi 10 % všech hematologických nádorových onemocnění a přes všechny pokroky v léčbě patří i na začátku nového tisíciletí mezi nevyléčitelná nádorová onemocnění. Základní diagnostické postupy u mnohočetného myelomu zůstávají po dlouhá desetiletí téměř nezměněny. Pro stanovení prognózy nemocných je dnes však potřeba řada specializovaných vyšetření. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu vypracovaná Durimem a Salmonem v 70-tých letech jsou stále platná. Technický pokrok reprezentovaný využitím magnetické rezonance dnes umožňuje časně zachycení postižení skeletu. Podobný trend lze sledovat při rozhodování optimálního času pro zahájení léčby, přestože nejsou k dispozici údaje o pozitivním vlivu časně zahájené léčby na dlouhodobé přežití kromě negativního vlivu nenávratně poškozených ledvin. Profesor Z. Adam v tomto supplementu uvádí a komentuje doslovný překlad „guidelines“ anglických kolegů, jejich kritérií pro stanovení diagnózy a zahájení léčby u MM, včetně významu a rozhodování pro využití jednotlivých léčebných modalit. Tento text je vzorem a základem pro tvorbu nových standardů léčby mnohočetného myelomu v České republice, neboť naše postupy jsou téměř totožné. K dispozici je stručný komentář a srovnání s našimi standardními postupy v rámci České myelomové skupiny. Všechny kolegy, kteří léčí pacienty s mnohočetným myelomem vybízíme k diskusi a spoluúčasti na tvorbě nových českých *guidelines* pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Chtěli bychom je vypracovat na základě *guidelines* Anglické hematologické společnosti a vašich připomínek. V definitivní podobě budou představeny veřejnosti příští rok na Hematologických dnech v Olomouci.

Výzkum zaměřený na oblast etiologie a patofyziologie mnohočetného myelomu je ve světě intenzivní. Dnes se zdá, že ke klonálnímu vývoji dochází až v pozdní fázi zrání B lymfocytů. Upřesňování významu prognostických faktorů pro nemocné léčených konvenční i transplantační léčbou a hledání nových nezávislých prognostických faktorů a prediktorů léčebné odpovědi přinesl nutnost provedení kvalitního cytogenetického vyšetření. Příkladným vyhodnocením delece chromozomů 13, jakožto silného prognostického faktoru. Pokrok v molekulární biologii a metodika ke studování významu jednotlivých genů či skupin genů je zjevný. Nezbytné technologické vybavení není dostupné ve všech centrech a stále důležitější se zdá spolupráce mezi jednotlivými lékaři a referenčními centry, které mají technologické zázemí a možnost vyhodnocení řady nově zkoumaných prognostických faktorů. Nezbytné je vyšetření před zahájením léčby, význam sledování cytogenetických a molekulárně-genetických změn dynamicky v průběhu léčby není ještě upřesněn.

Na konci devadesátých let minulého století se autologní transplantace stala všeobecně akceptovaným a rozšířeným postupem první volby u všech vhodných nemocných s mnohočetným myelomem. Třebaže se tento postup může vědecky opřít doposud jen o výsledky jedné ukončené randomizované studie francouzských kolegů IFM 90, retrospektivní analýzy dat publikované řadou světových týmů ukazují na značný přínos zařazení autologní transplantace pro nemocné s mnohočetným myelomem. Nelze však zapomínat na data španělské myelomové skupiny prokazující srovnatelné výsledky dosažené konvenční léčbou u nemocných, kteří by mohli být kandidáti transplantační léčby a nemají žádný ze standardních negativních prognostických faktorů. V našich podmínkách podobné soubory poprvé retrospektivně srovnal tým profesora

Ščudly a údaje naznačují přínos autologní transplantace v našich podmínkách, byť délka přežití u nemocných podstupujících autologní transplantaci není dostatečná k definitivním závěrům. Přesto práce týkající se konvenční léčby z pera profesora Ščudly zasluhují pozornost čtenářů, jakožto vzorové zpracování problematiky léčby mnohočetného myelomu. Mimořádně kvalitní retrospektivní zpracování souboru téměř 300 nemocných léčených konvenční léčbou na olomouckém pracovišti profesora Ščudly s vyhodnocením potenciálu různých sázkových systémů a vyhodnocením síly konvenčních i potencionálních prognostických faktorů reprezentuje největší soubor nemocných s MM u nás. Sledováním osudu nemocných po dobu více než 10 let s možností stanovení kvalitních parametrů dlouhodobého přežití v ČR nabývá práce nejvyšší možné kvality a říká si o mezinárodní uznání.

Jak dokumentují výsledky studie 4W České myelomové skupiny probíhající ve třech transplantačních centrech v ČR, práce kolegů z Hradce Králové uveřejněné v tomto supplementu Klinické onkologie a podobně práce pražských kolegů doposud in extenso ještě nezveřejněné, stala se autologní transplantace u nemocných s MM rutinní léčebnou metodou první volby v druhé polovině devadesátých let i v České republice. Možnost velmi efektivního opakování transplantace v případě nové aktivity onemocnění ještě umocňuje význam této léčebné metody. Rozbor našich prvních zkušeností je obsahem zde uvedeného sdělení. Popisovaný T-2 model by mohl být zajímavým modelem pro testování perspektivních léčiv. V České republice byly postupy vedoucí k prodloužení života nemocných s MM zařazeny velmi časně do rutinní praxe. Lékaři, kteří stále ještě upřednostňují v dnešní době u nemocným vhodným k transplantační léčbě (zpravidla do 65 let) jen konvenční terapii, nabízejí svým nemocným podobnou šanci na přežití jako v osmdesátých letech. Je možné, že tak své nemocné ochuzují v průměru nejméně o jeden rok života. Překvapivě se tak děje stále nejméně ve 20% - 30 % případů, což zpravidla není ve prospěch nemocného. Edukační činnost včetně tohoto supplementu nabízí dostatečný podklad pro rozhodování o současné optimální léčebné strategii, včetně nezbytnosti stanovení prognostických faktorů.

Angiogeneze, novotvorba cév, se v devadesátých letech ukázala být důležitým faktorem v patogenезi mnohočetného myelomu. Důležitějším zjištěním je skutečnost, že anti-angiogenní léky a imunomodulační léky reprezentované nejprve thalidomidem, jsou mimořádně účinné u refrakterního onemocnění. Od prvního sdělení dr. Singhal publikované v roce 1997 proběhla desítka studií u refrakterních či relabujících onemocnění s velmi dobrými reprodukovatelnými výsledky a dosažením léčebné odpovědi u 1/3 nemocných v monoterapii a asi u 2/3 nemocných u kombinaci thalidomidu s dexametazonem. Od začátku nového tisíciletí byla zahájena řada klinických studií fáze III, která srovnávají současný „zlatý standard“, autologní transplantaci, s podobným postupem, ale se zařazením thalidomidu do indukční či udržovací fáze léčby. Nejméně 5-7 let bude trvat, než dostaneme odpověď na otázku, zda léčebné režimy s thalidomidem překonají ty nejlepší současné. Naše první zkušenosti prezentované v tomto supplementu docentem I. Špičkou ukazují na dobrou účinnost, ale rovněž nezanedbatelnou toxicitu léčby thalidomidem. Rovněž však ukazují naši částečnou nepružnost, která neumožnila doposud nabídnout tento perspektivní lék více než jen několika desítkám nemocným v naší republice. Povzbudivé je, že jsou již k dispozici nová analoga s menší toxicitou a žádnou teratogenitou, jako například Revimid či Actimid.

Vedle angiogeneze se na konci devadesátých let objevily nové kausální patofyziologické mechanismy a následně na to cílené léky ovlivňující tyto mechanismy. Výrazně se zlepšily metodologické postupy testování potenciálu zkoumaných léčiv. Proto máme dnes k dispozici několik velmi slibných výzkumných léčebných oblastí, které by mohly v léčbě nemocných s mnohočetným myelomem znamenat další zásadní krok. Inhibitor proteosomů PS-341, řada nových imunomodulačních látek (IMiDs – *immunomodulatory drugs*) a řada dalších nově zkoušených léků ve fázi I/II jsou příslibem pro budoucnost. Jejich stručnému přehledu je v suplementu věnováno nezbytné místo. Podobně jako imunoterapii v přehledném sdělení o vakcinační léčbě, jejíž účinnost doposud nenaplnila plně očekávání výzkumníku.

Léčebně preventivní postupy současnosti vyžadují mimořádnou pozornost a specializaci. Jedním z cílů České myelomové skupiny je organizační a edukační činnost vedoucí k vytvoření sítě spolupracujících lékařů, hematologů a onkologů, na vysoké úrovni. Tato činnost se dařila již při realizaci randomizované klinické studie 4W, do níž bylo zařazeno přes 240 nemocných v ČR a SR. Díky této aktivitě byla řada nemocných s MM léčena velmi moderním standardním postupem, autologní transplantací, přičemž kvalita naší práce léčebné i výzkumné dosáhla standardní světové úrovně. To se pozitivně odráží v dlouhodobých výsledcích studie s mediánem doby do relapsu onemocnění pro celý soubor nemocných téměř 50 měsíců dle čtvrté roční analýzy výsledků. Za těmito výsledky je nutné vidět součet jednotlivých individuálních přínosů pro dlouhodobé přežití u konkrétních nemocných, tedy prospěch pro nemocného. To je klíčový cíl naší společné práce, byť se nám rozdíl mezi rameny udržovací léčby (Interferon versus Interferon dexametazon) nepodaří pravděpodobně prokázat. Od vzniku České myelomové skupiny (CMG – *Czech Myeloma Group*) v roce 1996 se stalo několik důležitých změn. V březnu roku 2002 byla zahájena nová klinická studie CMG 2002, jejíž základní kameny jsou velmi podobné, jako ve studii 4W. Studie nabízí všem nemocným ve studii dnešní opti-

mální léčebnou strategii – provedení autologní transplantace. Pokrokem je zapojení téměř všech klíčových center v ČR a SR, tedy studie je mezinárodní a multicentrická. Česká myelomová skupina byla rovněž institucionalizovaná a od června roku 2002 působí jako registrované občanské sdružení. Byl založen „Nadační fond, Česká myelomová skupina“, který od listopadu 2001 pomáhá realizovat některé výzkumné, edukační a benefiční aktivity CMG.

Toto supplementum časopisu Klinická onkologie věnované mnohočetnému myelomu symbolicky uzavírá a hodnotí období konvenční léčby nemocných s mnohočetným myelomem. Současně je dokladem našeho úspěšného společného snažení za posledních 5 let v podobě výborných výsledků studie 4W. Potvrzuje prospěšnost a platnost takové strategie i pro 300 dalších nemocných zařazovaných nejméně 4 následující roky do nové randomizované klinické studie CMG 2002. Zmíněné nové léčebné možnosti jsou pak příslibem pro další zlepšování dlouhodobých výsledků léčby nemocných s mnohočetným myelomem.

Přestože mnohočetný myelom zůstává nevyлéčitelným onemocněním, systematická a koncepční léčba kooperujícího týmu odborníků může zásadně zlepšit kvalitu života i dlouhodobé léčebné výsledky. Buďme si vědomi pokroku, který slovy čísel již neznámá méně než 10 % přežívajících nemocných s MM po 10 letech sledování. To platilo pro použití konvenční chemoterapie. Nejlepší výsledky transplantační léčby dnes udávají 50 % přežívajících nemocných v 8 letech (studie Total Therapy II) a naše vlastní studie pozoruje doposud 75 % přežívajících po 4,5 letech sledování. Takových výsledků v rámci celé republiky je však možno dosáhnout jen kombinací usilovné společné práce a individuálního vysoce odborného přístupu ke každému nemocnému.

Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, Brno 639 00
Česká republika

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A KLINICKÉ STÁŽOVACÍ SYSTÉMY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU V SOUBORU 237 NEMOCNÝCH LÉČENÝCH V OBDOBÍ 1991-2002 KONVENČNÍ CHEMOTERAPIÍ I. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM VYBRANÝCH KLINICKÝCH A LABORATORNÍCH UKAZATELŮ

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL STAGING SYSTEMS IN MULTIPLE MYELOMA IN THE GROUP OF 237 PATIENTS FROM THE YEARS 1991-2002 TREATED WITH CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY I. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SELECTED CLINICAL AND LABORATORY MARKERS

V. ŠCUDLA¹, J. BAČOVSKÝ¹, M. VYTRÁSOVÁ¹, M. ORDELTOVÁ², T. PAPAJÍK³, D. OPICALOVÁ¹, V. FARBIAKOVÁ⁴, K. SROVNALÍK⁵, E. ŠUMNÁ⁶, B. KUČA⁶, J. ŠLEZAR⁷, V. HEINCOVÁ⁸, J. ŽIVNÁ⁹, E. LAUTNEROVÁ¹⁰, I. KRAJSOVÁ¹¹, M. KUBEČKOVÁ¹², P. SCHLEMMER¹³, J. GUMULEC¹⁴, M. VRANOVÁ¹⁵, M. MÍČANIKOVÁ¹⁵, L. NOVOSADOVÁ¹⁶, Z. LASOTA¹⁷, K. ČÍHAL¹⁸, A. MARTINEK¹⁹

¹III. INTERNÍ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

²ODDĚLENÍ KLINICKÉ IMUNOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC

³HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC
HEMATOLOGICKÁ A INTERNÍ ODDĚLENÍ OBLASTI STŘEDNÍ A SEVERNÍ
MORAVY PODÍLEJÍCÍ SE NA ČINNOSTI ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY
(CMG);

⁴ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE TRINEC

⁵ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE VSETÍN

⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN S POLIKLINIKOU
OSTRAVA

⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PROSTĚJOV

⁸ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE SLEZSKÉ NEMOCNICE OPAVA

⁹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HRANICE

¹⁰ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PŘEROV

¹¹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE BRUNTÁL

¹²ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE FRÝDEK-MÍSTEK

¹³ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE JESENÍK

¹⁴HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE NOVÝ JÍČÍN

¹⁵ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE MĚSTSKÉ NEMOCNICE
OSTRAVA-FIFEJIDY

¹⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HAVÍŘOV

¹⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE KARVÍNÁ

¹⁸INTERNÍ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ŠTERNBERK

¹⁹INTERNÍ KLINIKA FN OSTRAVA

Souhrn: Výhodiska: Současná renezanace zájmu o prognostické faktory (PF) u mnohočetného myelomu (MM) je vyvolána rozšířením možnosti a intenzity léčby vyžadujících individuální stratifikaci nemocných s pomocí nezávislých, prognosticky vysoce prediktivních faktorů.

Typ studie a soubor: V souboru 237 nemocných s MM léčených v období 1991-2002 konvenční terapií byla vyhodnocena prognostická významnost ukazatelů sloužících jako stážovací kritéria 7 vybraných stratifikačních systémů a některých cytokinů i cytoadhezivních molekul.

Metody a výsledky: Prognostická významnost byla hodnocena s pomocí křivek přežívání dle Kaplan-Meiera a log rank testu ($p < 0.05$). Byl prokázán prognostický význam věku (při rozmezí 65 let $p = 0.0005$). Vysoká prognostická predikce ($p = 0.0000$) s významně odlišnými mediány přežití vyčleněných skupin byla zjištěna v případě Hb, S-kreatininu, S-albuminu, S-beta₂-mikroglobulinu, S-thymidinkinázy a zastoupení plazmocytů v kostní dřeni. V případě propidium-jodidového indexu tj. PI/CD₁₃₈ (percentuální výskyt myelomových buněk v S-fázi buněčného cyklu s identifikací plazmocytů s pomocí anti-CD₁₃₈) byl zjištěn prognostický význam při použití mezní hodnoty 3.0% ($p = 0.0023$) s mediány celkového přežití 48 vs. 15 měsíců. Nebyl zjištěn prognostický význam sérových hladin cytokinů IL-6, IL-2 a jejich receptorů, TNF- α i cytoadhezivních molekul VCAM-1 a ICAM-1 vyšetřených metodou ELISA při diagnóze MM ($p = 0.15-0.84$) i když v případě sIL-6R byly mediány celkového přežití nemocných s normální vs. zvýšenou hladinou dosti rozdílné (30 vs. 11 měsíců).

Závěry: Předložená studie potvrdila prognostický význam nejen klasických PF (věk, Hb, kreatinin, beta₂-mikroglobulin a plazmocyty v kostní dřeni), ale i velmi dobrou prognostickou významnost a praktickou klinickou použitelnost hodnot PI/CD₁₃₈ indexu, hladin S-albuminu a S-thymidinkinázy. Prognostická analýza námí vyhodnocených cytokinů a cytoadhezivních molekul vyzněla záporně.

Klíčová slova: prognostické faktory - mnohočetný myelom - thymidinkináza - propidium-jodidový proliferací index plazmocytů - cytokiny - cytoadhezivní molekuly

Summary: Backgrounds: The current renaissance of the interest in prognostic factors (PF) in multiple myeloma (MM) is determined by the extended possibilities of intensive treatment regimes, which require individual stratification of patients with a need of independent highly predictive prognostic factors.

Design and Subjects: The prognostic significance of 7 selected staging systems and some cytokines and adhesive molecules was evaluated in the group of 237 patients with MM treated between 1991-2002 by conventional therapy.

Methods and results: The prognostic significance was assessed using survival curves (according to Kaplan-Meier) and log rank test ($p < 0.05$). The prognostic meaning of the age was proved (with borderline for 65 years $p = 0.0005$). The high predictive power ($p = 0.0000$) with significant differences in overall survival medians of defined subgroups was found for Hb, S-creatinin, S-albumin, S-beta₂-microglobulin, S-thymidinkinase and plasmocytes count in the bone marrow. In the case of propidium-iodide index PI/CD₁₃₈ (percentage of myeloma cells in S-phase of the cell cycle) with identification of plasmocytes using anti-CD₁₃₈ monoclonal antibody the prognostic „turning point“ was set for the values of 3.0% with survival medians 48 vs. 15 months ($p = 0.0023$). Serum levels of cytokines IL-6, IL-2 and their receptors, TNF- α and adhesive molecules VCAM-1 and ICAM-1 measured by ELISA method at the time point of MM diagnosis did not show any prognostic significance ($p = 0.15-0.84$), just the normal and increased sIL-6R serum levels predicted quite different medians of overall survival (30 vs. 11 months).

Conclusions: This study proved the prognostic meaning of classical PF (age, Hb, creatinin, beta₂-mikroglobulin and bone marrow plasmocytes) and also a very good predictive significance and practical clinical utility of PI/CD₁₃₈ index and S-albumin and S-thymidinkinase serum levels. The analysis of prognostic significance of cytokines and cytoadhesive molecules was disappointing.

Key words: prognostic factors - multiple myeloma - thymidinkinase - propidium-iodide proliferative index of plasmocytes - cytokines - cytoadhesive molecules

VÝSLEDKY STUDIE BYLY PŘEDNESENY NA XV. HEMATOLOGICKÝCH DNECH, OLOMOUC, 2001.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je neobyčejně heterogenní onemocnění vyznačující se výraznou individuální proměnlivostí klinického obrazu, citlivostí k léčbě a rozdílností celkového přežití kolísajícího od několika týdnů do více nežli 10 let. Renezanace zájmu o hlubší poznání prognostických faktorů (PF) u MM, patrná v posledních 10 letech vyplývá z následujících okolností: a) změna klinického obrazu s úbytkem pokročilých

a komplikovaných stavů s nárůstem asymptomatických forem nemoci setrvávajících v bezpříznakové-stabilní fázi po mnoho let (26,27,72); b) zlepšení výsledků léčby a prognózy s prodloužením života zejména v důsledku částečné náhrady konvenční terapie (KT) vysokodávkovanou chemoterapií (HD-terapie) s transplantací autologních, případně alogenních kmenových krevetvorných buněk („autologous stem cell transplantation“, ASCT (8,24)); c) zvýšení nároků na roli PF, neboť

vedle prognostické predikce jsou žádoucí i informace přispívající k rozhodnutí o zahájení, načasování a volbě terapie s predikcí remise (26,27); d) potřeba nových PF umožňujících již při diagnóze rozpoznání pravděpodobnosti stability nemoci („wait and see“), nebo rizika časně progresy vyžadující okamžité zahájení indukční léčby a potřebu následné konzolidační terapie (6,7); e) odstranění dosavadní praxe, kdy o bezprostředním zahájení chemoterapie rozhoduje především přítomnost jednoho „hrozivě“ vyjádřeného ukazatele (např. hyperkalcémie, renální insuficience, závažné anémie nebo intenzivní bolesti skeletu) a nikoliv výsledek prognostické stratifikace (24); f) oslabení prognostické významnosti klasických PF majících především vztah k velikosti nádorové masy (8,65). Ačkoliv v posledních 30 letech byla zveřejněna široká škála faktorů vyjadřujících dílčí okolnosti prognózy nemocných s KT, šlo většinou o PF vedlejší, závislé na hlavních PF a vyznačující se nezářidka i omezenou metodickou a ekonomickou dostupností. Nutno připustit, že doposud neexistuje ucelený a vyhraněný systém všeobecně uznávaných PF (22,24,31,65).

Cíl práce

Náplní předložené studie je zhodnocení významnosti PF ve vlastní sestavě konvenčně léčených nemocných, jejichž výběr odpovídá spektru stážovacích kritérií námi analyzovaných stratifikačních systémů (Durie-Salmon, Bataille, Hussein, Corrado, San Miguel, Simonson, Pulkki, viz II. část studie). V případě thymidinkinázy séra (S-TK), propidium-jodidového indexu (PI/CD₁₃₈), některých cytokinů (IL-6, sIL-6R, IL-2, sIL-2R a TNF- α) a cytoadhezivních molekul VCAM-1 („vascular cell adhesion molecule-1“) a ICAM-1 („intercellular cell adhesion molecule-1“) jde o doplnění všeobecného pohledu prezentovaného v předchozích námi zveřejněných studiích o aspekt prognostický (55,56, 58,59,60,61,63,64,66). Bezprostředním impulzem k uskutečnění předložené studie je především završení éry bezvýhradné KT a tím tedy i období s přirozenou „homogenitou“ souboru soustředěného na našem pracovišti v předchozích letech.

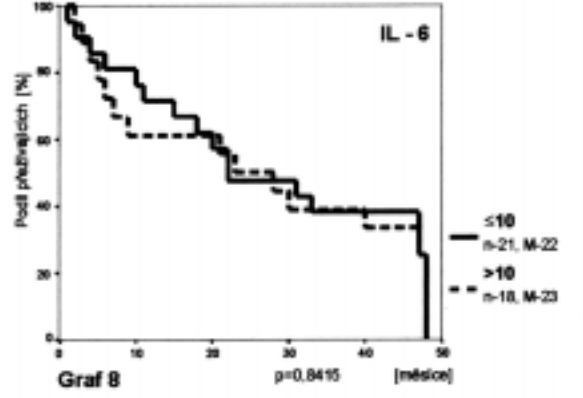
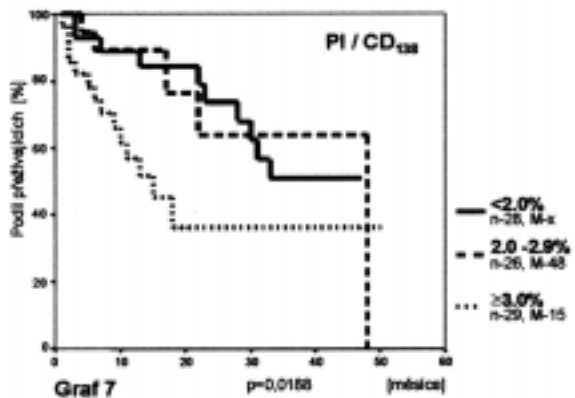
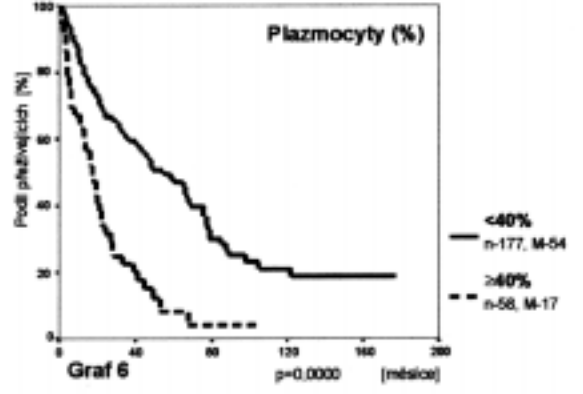
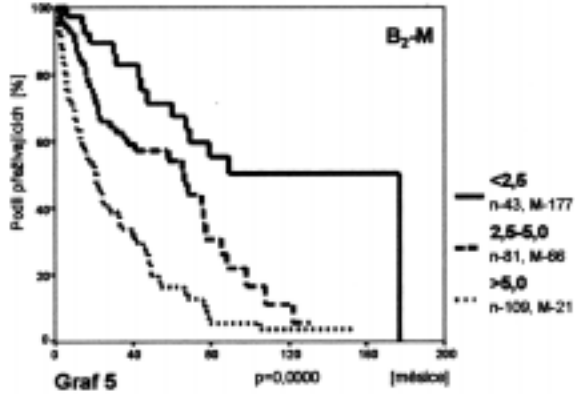
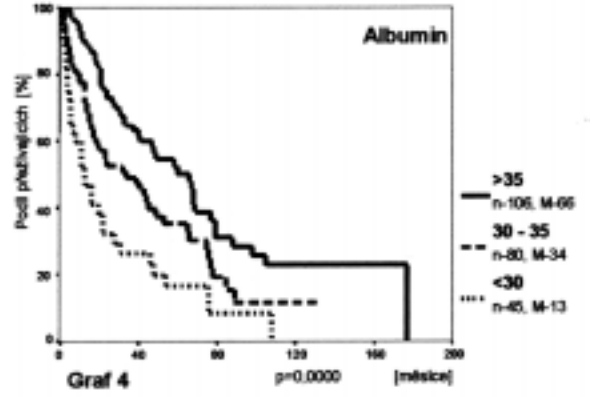
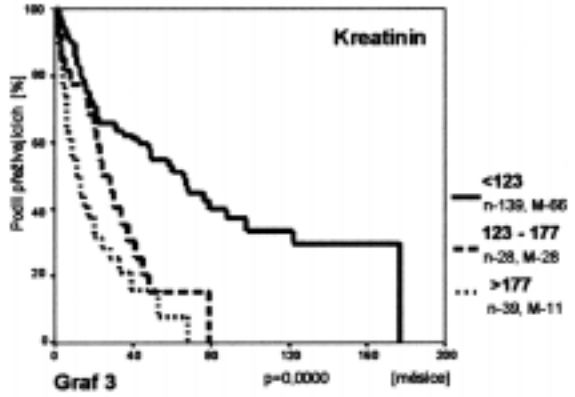
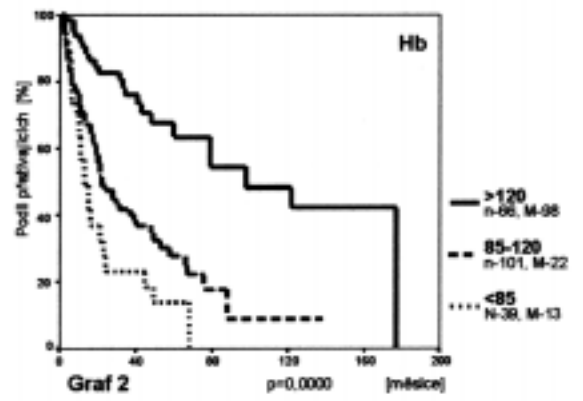
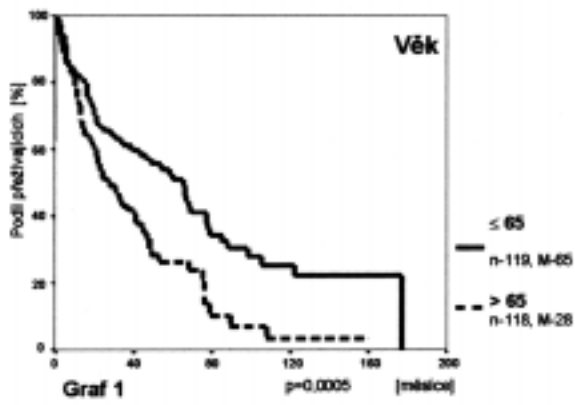
Soubor nemocných a metody vyšetření

Analyzovaná sestava 237 nemocných splňujících SWOG kritéria MM (13,37,45) byla prvotně vyšetřena, dispenzarizována a léčena na III. interní klinice LF UP a FN v Olomouci v rozmezí 1991-2002 ve spolupráci s hematologickými a interními odděleními zdravotnických zařízení střední a severní Moravy participujícími v současnosti na činnosti CMG. Věkový medián celé sestavy byl 63 (33-91) let, poměr mužů a žen byl 0.9:1.0, imunochemický typ IgG byl zastoupen u 155 (65%), IgA u 53 (22%), Bence-Jonesův u 23 (10%), nesekreční u 5 (2%), IgD u 1 (0.5%) a biklonální u 1 (0.5%) nemocného, přičemž 133 (58%) jedinců mělo lehký řetězec typu kappa a 98 (42%) typu lambda. Všichni nemocní byli léčeni v indukční fázi konvenční terapií standardně dávkovanými chemoterapeutickými režimy, převážně charakteru VCMCP (M2-protokol s výměnou BCNU za CCNU), případně VMCP a MP, nemocní s kumulací nepříznivých prognostických faktorů nebo v období progresy či relapsu nemoci byli léčeni režimem VAD a jeho modifikacemi (Cy-VAD, VAMP, NOP), vysokými – pulzními dávkami Dexametazonu, případně i středně-vysokými nitrožilně podávanými dávkami Melfalanu, výběrově i režimem CIDEK s eventuální náhradou Idarubicinu Vepesidem (1,62). V rámci podpůrné léčby byla individuálně používána ložisková aktinoterapie, akutní a chronická hemodialyzační léčba, při závažné febrilní neutropenii i leukocytární růstové působy (G-CSF, GM-CSF) případně i s nitrožilně podávanými imunoglobuliny. Prakticky všichni nemocní byli v posledních letech léčeni perorální formou bisfosfonátů zejména Clodronátem. Rozsah hodnocených ukazatelů byl omezen na spektrum kritérií, tvořících součást 7 námi analyzovaných stážovacích systémů, případně jejich modifikací (viz II. část studie). K vyšetření sérových hladin thymidinkinázy (normální roz-

mezí 0-5 U/l, hraniční 5-10 U/l), a beta₂-mikroglobulinu (S-B2M, 0.9-2.3 mg/l) bylo použito metody radioimunoeseje (RIA kit fy. ADICO Praha). Hladiny cytokinů byly měřeny metodou ELISA (kity fy. IMMUNOTECH International, Marseille) v heparinové plazmě s rozmezím normálních hodnot pro IL-6 0-10 pg/ml, sIL-6R 10-90 ng/ml, IL-2 0-5 ng/ml, sIL-2R 25-115 pg/ml, TNF- α 0-5 pg/ml, sVCAM-1 395-714 ng/ml a sICAM-1 269-631 ng/ml. Propidium-jodidový index (PI) myelomových plazmocytů byl určován s pomocí průtokové cytometrie metodou dvojího značení, umožňující vyhodnocení stupně inkorporace propidium-jodidu do jaderné DNA (46,64). Ke stanovení PI-indexu se používal aspirát kostní dřevě, k rozpoznání plazmocelulárních elementů byla po předchozí separaci buněk s pomocí hustotního gradientu používána MoAb proti syndecanu-1 tj. CD₁₃₈ (73). Obsah DNA v buňce byl hodnocen pomocí intracelulárního barvení s použitím kitu DNA-Prep. Reagents (fy. Coulter Corporation, Miami) obsahující propidium-jodid. Analýza vzorků byla prováděna na průtokovém cytometru Coulter Epics XL fy. Coulter Corporation, k vyhodnocení buněk nalézajících se v S-fázi buněčného cyklu byl používán speciální softwar (64). Hodnoty monoklonálního imunoglobulinu (MIG) a albuminu v séru byly vyšetřovány elektroforézou na acetátcelulóze, k hodnocení ostatních ukazatelů (Hb, S-kreatinin, S-Ca a procentuálního zastoupení myelomových plazmocytů v kostní dřevě) byly použity standardní postupy. Ke statistickému hodnocení celkového přežití byly využity křivky přežití dle Kaplan-Meiera a „log-rank“ test na hranici významnosti $p < 0.05$.

Výsledky

Předložená analýza potvrdila statisticky významnou predikci převážně většiny ukazatelů představujících kritéria stážovacích systémů, analyzovaných ve II. části studie. Ukázalo se, že v námi hodnocené sestavě je z prognostického hlediska, ale i z hlediska proporcionality vhodnějším dělicím kritériem věk 65 nežli 69 let (**tab. 1, graf 1**). Byl ověřen prognostický význam tře anémie s použitím hodnoty Hb 85 g/l vyskytující se u 1/5 nemocných (**tab. 1**), ale i prognostický rozdíl v případech středně závažného (85-120 g/l) a závažného (< 85 g/l) poklesu hodnoty Hb oproti jedincům bez přítomné chudokrevnosti (**tab. 1, graf 2**). Byla rovněž potvrzena vysoce významná prognostická predikce vysokých hodnot S-kreatininu ($\geq 177 \mu\text{mol/l}$), vyskytující se při diagnóze u 20% nemocných, ale s chyběním prognosticky významného rozdílu při srovnání lehkého (123-177 $\mu\text{mol/l}$) a výrazného (> 177 $\mu\text{mol/l}$) zvýšení S-kreatininu (**tab. 1, graf 3**). Bylo ověřeno, že přítomnost hypoalbuminémie s hodnotou < 30 g/l vyskytující se u 19% nemocných, ale i středně závažné snížení albuminu na hodnotu 30-35 g/l (**tab. 1, graf 4**) stejně jako různě zvýšené hodnoty S-B₂M (2.5-5.0, > 5.0 a $\geq 6.0 \text{ mg/l}$) mají neobyčejný přínos pro hodnocení prognózy doložené významnou rozdílností mediánů i křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 5**). Nutno podotknout, že normální hodnoty S-B₂M se vyskytovaly pouze u 18% nemocných, zatímco enormně zvýšené hodnoty ($\geq 6.0 \text{ g/l}$) u 39% jedinců. Významně nepříznivý prognostický výhled s krátkým mediánem celkového přežití měla 1/4 nemocných s úvodně závažnou, $\geq 40\%$ infiltrací kostní dřevě myelomovými buňkami (**tab. 1, graf 6**). Ukázalo se, že hodnota PI/CD₁₃₈ indexu $\geq 3.0\%$ v souladu s doporučením San Miguela (46) umožňuje rozdělení nemocných do dvou, prognosticky značně odlišných skupin s významně odlišnou délkou mediánů i křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 7**). Bylo zjištěno, že vysoký proliferací index ($\geq 3\%$) se vyskytoval u 35% nemocných. Hlubší analýza ukázala, že nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v prognóze nemocných s nízkou hodnotou PI/CD₁₃₈ (< 2.0%) oproti nemocným se středně vysokou hodnotou (2.0-2.9% (**tab. 1, graf 7**)), přičemž medián celkového přežití nemocných s nízkou hodnotou PI/CD₁₃₈ (< 2.0) byl pro nadpoloviční část přežívajících jedinců zatím nevyhodnotitelný. Při analýze př-



Grafy 1-16.

Křivky přežití (dle Kaplan-Meiera), počty nemocných (n) a mediány přežívání (M) vyčleněných skupin a souhrnné zhodnocení prognostické významnosti jednotlivých ukazatelů s pomocí log rank testu (p<0.05) v souborech 39-237 nemocných s mnohočetným myelomem. Hb – hemoglobin, B₂-M – β₂-mikroglobulin séra, PI/CD₁₃₈ – propidium-jodidový index myelomových plazmocytů vyhodnocený s pomocí monoklonální protilátky proti CD₁₃₈; IL-6 – interleukin-6 v séru, IL-2R – solubilní receptor IL-2 v séru, TNF-α – faktor nekrotizující tumory-α v séru, PK – periferní krev, KD – kostní dřev, VCAM-1 – „vascular cell adhesion molecule-1“, ICAM-1 – „intercellular cell adhesion molecule-1“, TK – thymidinkináza séra.

padného prognostického významu sérových hladin některých působků cytokinové sítě typu IL-6, sIL-6R, IL-2 a sIL-2R nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v délce celkového přežití mezi nemocnými s normální a se zvýšenou hodnotou některého z uvedených cytokinů, neboť jak mediány, tak i křivky celkového přežití byly velmi podobné (tab. 1, grafy 8-10). V případě TNF-α byl vzhledem k nízkému výskytu nemocných s normální hladinou tohoto cytokinu použit za limitní hodnotu medián sérové hodnoty zjištěné při diagnóze MM (37 pg/ml). Takto získané skupiny se rovněž nevyznačovaly statisticky významně odlišnou prognózou (**tab. 1, graf 11**). Přes nepřítomnost statisticky vyjádřené rozdílnosti je ale patrné, že nemocní s normální hodnotou sIL-6R v séru periferní krve měli delší medián přežití (30 měs.), nežli 25% nemocných s hodnotou sIL-6R zvýšenou (11 měs., **tab. 1**), rovněž průběhy křivek přežití se zřetelně lišily (graf 12). Neobyčejně překvapivým pozorováním byl inverzně delší medián přežití u 36% nemocných se zvýšenou hladinou sIL-6R v séru apirátu kostní dřevě (33 měs.), oproti nemocným s normální hodnotou (23 měs.). Samotné zjištění, případně i odhalení rozdílů však nebyly statisticky významné a jejich hodnocení bylo zřejmě zatíženo chybou malých čísel (**tab. 1, graf 13**). Ukázalo se, že výše hladiny solubilních cytoadhezivních molekul typu VCAM-1 a ICAM-1 v séru, pokud byly za dělicí rozhraní použity mediány hodnot získaných v analyzované sestavě při diagnóze, neměly vztah k prognóze choroby (**tab. 1, graf 14 a 15**). Je zajímavé, že polovina nemocných s nadprůměrně vysokou hodnotou ICAM-1 v séru měla medián přežití paradoxně delší nežli nemocní s hodnotou nízkou (33 vs. 21 měs., **tab. 1, graf 15**). I naše analýza jednoznačně potvrdila, že zvýšení sérových hladin thymidinkinázy při diagnóze má nesporný vztah k prognóze, a to jak při překročení limitní hodnoty 10.0 U/l zjištěné u 40% nemocných, tak i hodnoty > 20.0 U/l přítomné u 20% nemocných (tab. 1, graf 16). Ukázalo se, že prognostický význam má i středně výrazný vztup sérových hladin S-TK 10-20 U/l (**tab. 1, graf 16**).

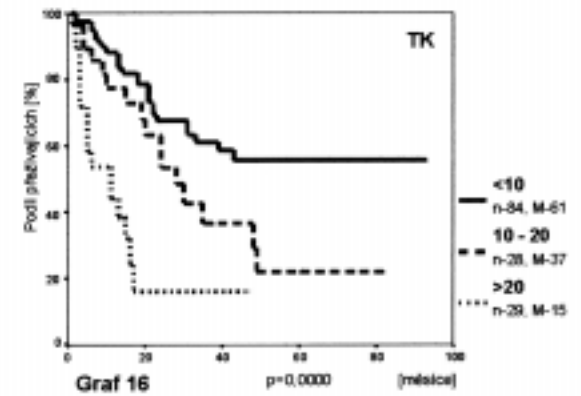
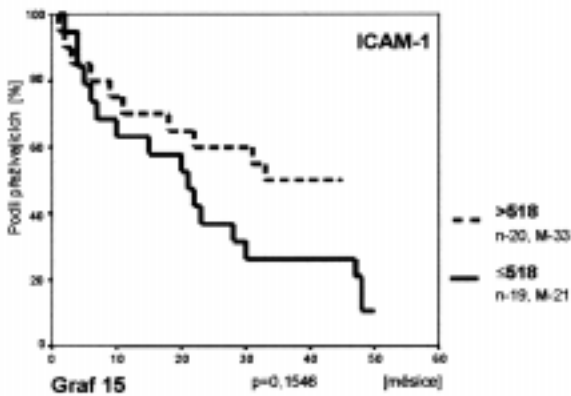
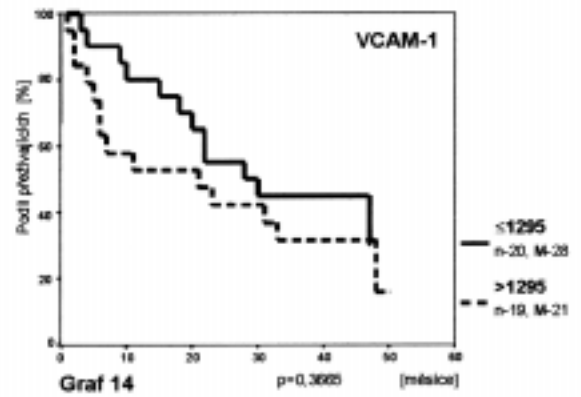
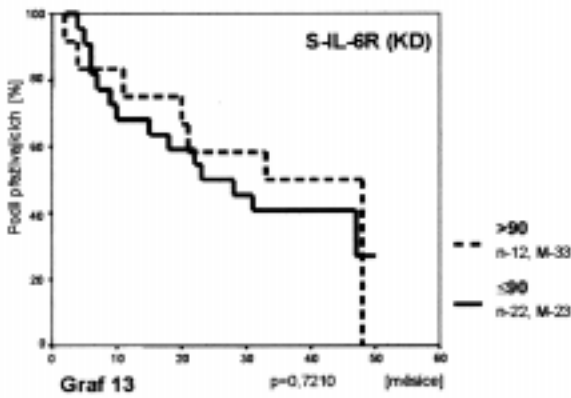
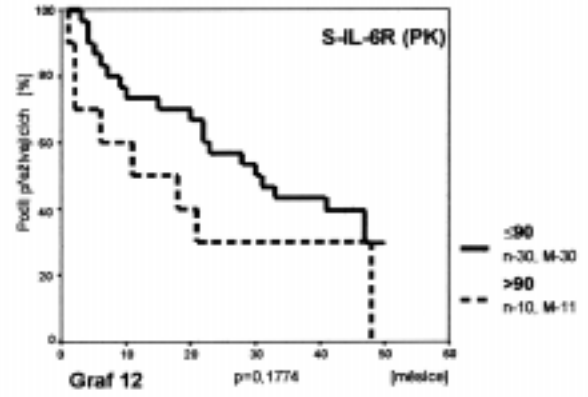
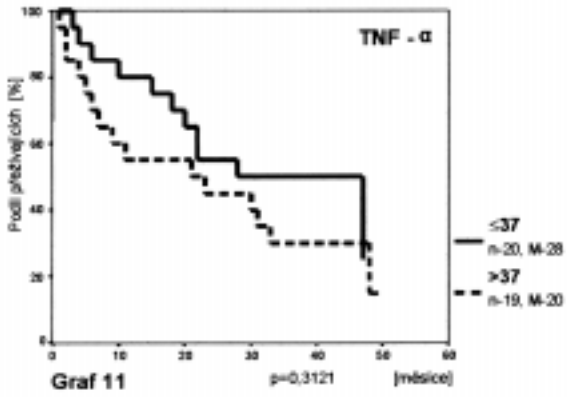
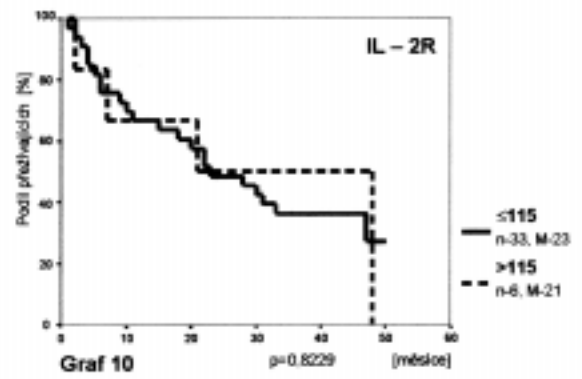
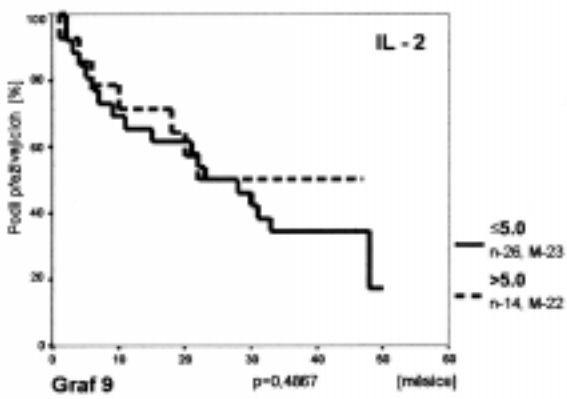
Diskuze

Naše studie potvrdila, že i u MM je věk významným PF, uplatňujícím se bez ohledu na ostatní PF, majícím nepochybně vztah k narůstající komorbiditě a klesající toleranci intenzivní chemoterapie ve vyšším věku (44,46,47). Z obdobně zaměřených studií vyplývá, že životní prognóza jedinců <40, případně i <50 let je podstatně příznivější, nežli nemocných vyšších věkových skupin (5,11) a zhoršuje se plynule s narůstajícím věkem (14,17,30,71). V souladu se závěry studie GATLA („A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda Study“) se přikláname k hranici 65 let jakožto vhodného rozmezí věkové podmíněně rozdílné prognózy (10). V souladu s naprosto jednotným závěrem značného počtu předchozích studií byl ověřen významný vztah tíže anémie k prognóze MM (10,23,52,55,68) a navíc i s plynulým zkracováním mediánu celkového přežití (OS - „overall survival“) s klesající hodnotou Hb (32). Hodnota Hb je klasickým PF, sloužícím nepřímo k odhadu rozsahu nádorové masy (37,65). Z moderních stra-

Tab. 1. Výsledky statistické analýzy vybraných prognostických faktorů u MM v souboru 237 nemocných s mnohočetným myelomem v období 1991-2002, léčených konvenční terapií.

Prognostické faktory	n (%)	Medián přežití (měsíce)	Log rank test (p < 0.05)
Věk:	(237)		
< 69	142 (60)	53	0.0091
≥ 69	95 (40)	31	
≤ 65	119 (50)	65	0.0005
> 65	118 (50)	28	
Hb (g/l):	(205)		
≥ 85	166 (81)	48	0.0000
< 85	39 (19)	13	
> 120	66 (32)	98	0.0000
85-120	101 (49)	22	
< 85	39 (19)	13	
Kreatinin μmol/l):	(237)		
< 177	190 (80)	49	0.0000
≥ 177	47 (20)	13	
Albumin (g/l):	(206)		
< 123	139 (67)	66	0.0009
123-177	28 (14)	28	
> 177	39 (19)	11	
B2-M (mg/l):	(231)		
≤ 2.5	43 (18)	177	0.026
2.5-5.0	81 (35)	66	
> 5.0	109 (47)	21	0.0000
≤ 6.0	142 (61)	68	
≥ 6.0	91 (39)	20	0.0000
Plazmocyty (%):	(235)		
< 40	177 (75)	54	0.0000
≥ 40	58 (25)	17	
PI/CD₁₃₈ (%):	(83)		
< 3.0	54 (65)	48	0.0023
≥ 3.0	29 (35)	15	
< 2.0	28 (34)	*	0.718
2.0-2.9	26 (31)	48	
≥ 3.0	29 (35)	15	
IL-6 (pg/ml):	(39)		
≤ 10	21 (54)	22	0.8415
> 10	18 (46)	23	
sIL-6R (ng/ml):	(40)		
Sérum: ≤ 90	30 (75)	30	0.1774
> 90	10 (25)	11	
KD: ≤ 90	22 (64)	23	0.7210
> 90	12 (36)	33	
IL-2 (pg/ml):	(40)		
≤ 5	26 (65)	23	0.486
> 5	14 (35)	22	
sIL-2R (pg/ml):	(39)		
≤ 115	33 (85)	23	0.8229
> 115	6 (15)	21	
TNF-α (pg/ml):	(39)		
≤ 37	20 (51)	28	0.3121
> 37	19 (49)	20	
VCAM-1 (ng/ml):	(39)		
≤ 1295	20 (51)	28	0.3665
> 1295	19 (49)	21	
ICAM-1 (ng/ml):	(39)		
≤ 518	19 (49)	21	0.1546
> 518	20 (51)	33	
TK (U/l):	(141)		
≤ 10	84 (60)	61	0.0000
> 10	57 (40)	17	
≤ 20	112 (79)	48	0.0000
> 20	29 (21)	11	
< 10	84 (60)	61	0.0283
10-20	28 (20)	37	
> 20	29 (20)	15	

B₂M – β₂-mikroglobulin, PI/CD₁₃₈ – propidium-jodidový index s použitím monoklonální protilátky typu CD₁₃₈ k identifikaci plazmocytů, IL-6 – interleukin 6, sIL-6R – solubilní receptor IL-6, KD – kostní dřev, TNF-α – faktor nekrotizující tumory α, VCAM-1 – vaskulární cytoadhezivní molekula – 1, ICAM-1 – mezibuněčná cytoadhezivní molekula – 1, TK – thymidinkináza séra



tifikačních systémů však vymizel, neboť jde o PF vedlejší, závislý na PF stěžejního typu a byl stejně, jako ostatní ukazatelé se vztahem k velikosti myelomové masy a renálního postihu nahrazen hodnotou S-B₂M. Přítomnost chronické renální insuficience (CHRI) patří i v současnosti k nejzávažnějším PF u MM, hodnota S-kreatininu patřila již před 30 lety ke kritériím používaným k rozpoznání nemocných s vysokým stupněm rizika („poor risk“) a stupně pokročilosti nemoci tj. klinického stádia v prvotních stážovacích systémech (6, 37, 45, 56, 65). Přestože nemocní s reverzibilní hodnotou S-kreatininu mají podstatně příznivější prognostický výhled nežli nemocní s trvale zvýšenou hodnotou (25,67,68), záporný vztah k prognóze do jisté míry přetrvává i nadále (24). Bylo zjištěno, že reverzibilita renálního selhání, dosažená v prvním roce od diagnózy je významnějším ukazatelem prognózy nežli odezva k chemoterapii, přičemž nejméně příznivou prognózu mají nemocní, jejichž stav vyžaduje trvalou hemodialyzační léčbu (25). V naší sestavě nebyl zachycen statisticky významný rozdíl v prognóze nemocných s lehcí (123-177 μmol/l) a závažně (> 177 μmol/l) zvýšenou hodnotou S-kreatininu při diagnóze myelomu, přestože mediány OS byly zřetelně rozdílné (28 vs. 11 měs.). V této studii ověřený vztah mezi stupněm hypoalbuminémie a prognózou MM je v souladu se zkušeností přijímanou již více nežli 25 let. Je známo, že nízké hodnoty S-albuminu se vyskytují v akcelerované - preterminální fázi MM, u nemocných v pokročilém stádiu nemoci (st. III-A - III-B) a u nemocných s neobyčejně vysokou hodnotou M-komponenty (3,17,19,32). Za příčinu byly původně považovány procesy související s udržením onkotické homeostázy při hyperproteinémii, v současnosti spíše vystupňovaný katabolismus albuminu s užitím uvolněných, snadno dostupných aminokyselin myelomovými buňkami, ale i pokles jeho syntézy v důsledku zvýšených hladin a aktivace mnoha působků cytokinové sítě (3,32). Prognostický význam i jistá nezávislost tohoto ukazatele vedla k jeho využití v řadě stratifikačních systémů (3,14,32,58).

Z naší analýzy vyplynul rovněž souhlas s všeobecně a konsenzuálně přijímaným názorem, že hladina S-B₂M, vyšetřená při diagnóze MM je velmi významným a nezávislým PF s vysokým předpovědním potenciálem zejména v prvních 2 letech nemoci (3, 4, 5, 8, 14, 16, 17, 30, 32, 41, 58). K vzestupu hladiny S-B₂M dochází nejen v důsledku zvýšené syntézy a obratu na úrovni buněčných membrán, ale i v rámci vystupňovaného zániku buněk, oba mechanismy tedy mají vztah k velikosti nádorových buněk (31). Výsledná hodnota S-B₂M nemá vztah pouze ke stupni pokročilosti MM a stavu renální funkce, ale pravděpodobně i k aktivitě nemoci, k vnitřním – biologickým vlastnostem myelomových buněk, ale i ke stupni aktivace T i B-buněčného systému (24). V souladu se zkušenostmi ostatních autorů se i v naší studii ukázalo, že délka mediánů OS se zkracuje úměrně s mírou vzestupu hladin S-B₂M nad normální mez, což dokládají i rozdílné limity hodnot S-B₂M použité v různých studiích, např. 2.7 (17), 3.0 (8,30), 4.0 (68) nebo dokonce 6.8 mg/l (71), přičemž nejčastěji je ale používána hodnota ≥ 6.0 mg/l (3, 4, 14, 19, 32, 46, 47). Nepochybným, i námi pozorovaným nedostatkem tohoto ukazatele, snižujícím jeho praktickou použitelnost je určitá ztráta schopnosti prognostické predikce v průběhu dlouhodobého sledování, a to zejména při udržovací léčbě INF-α (24). Pravděpodobnou příčinou tohoto jevu je ztráta syntézy nebo sekrece B₂M v důsledku vystupňované neoplastické dediferenciace myelomových buněk v průběhu a vývoji MM, ale i vliv podávaného INF-α na uvolňovací buněčné procesy (16,31). Přestože byly ojediněle popsány i falešně vysoké hladiny S-B₂M bez známek klinické nebo laboratorní progresie nemoci (16), jsou vysoké hodnoty S-B₂M obvykle považovány za projev vysoké rizikovosti, umožňující další podrozdělení nemocných III. stádia do prognosticky odlišných skupin (3,31). Výrazem v současnosti již nezastupitelné role tohoto ukazatele je skutečnost, že hladina S-B₂M je základním kritériem většiny moderních stratifikačních

systémů MM (viz tab. 2 ve II. části studie). V uvedených souvislostech nelze ovšem opomenout ani ojedinělé studie, které nezávislou prognostickou roli hladin S-B₂M nepotvrdily (38), např. recentní skórovací systém dle Grignaniho tento ukazatel zcela postrádá (23).

Vzhledem k rozdílnému hodnocení prognostického významu stupně infiltrace KD myelomovými plazmocytami v dřívějších studiích, ale i dobře známé a význačné variabilitě výsledků získaných z různých částí téhož odběru se až na výjimky (10,23) nestal tento ukazatel kritériem stratifikačním, ale pouze diagnostickým (24). V naší sestavě prokázaný prognostický význam zřejmě vyplývá z poměrně vysoké, vhodné nastavené dělicí hranice v kostní dřeni (40% plazmocytů). Na pracovištích s výborným odborným zázemím lze využít i opakovaně prokázaného prognostického významu plazmoblastické morfolgie myelomových buněk nezávislé na jiných PF (20,23,32,42), elektromikroskopicky vyhodnoceného stupně jádro-cytoplazmatické maturationi asynchronie plazmocytů (57) i charakteru myelomové infiltrace a morfologického „gradingu“ vyhodnoceného histologicky (2).

Pravděpodobně nejpodstatnějším výstupem předložené studie v podmínkách České republiky je jednoznačné potvrzení prognostického významu hodnocení procentuálního zastoupení myelomových buněk v S-fázi buněčného cyklu vyšetřeného s pomocí PI/CD₁₃₈ indexu. Hranice ≥ 3.0%, nikoliv ale ≤ 2.0 nebo 2.0-2.9% umožňuje rozčlenění nemocných do dvou prognosticky zcela odlišných skupin. Potvrzení výborného prognostického významu PI/CD₁₃₈ je zcela v souladu se závěry studií, považujících „labeling index“ plazmatických buněk (PCLI) za jeden z nejméně významných, na ostatních PF nezávislých ukazatel (6,8,17,19,41,46, 51,70,74,75), odrážející proliferativní „náboj“ maligního klonu a předpovídající rovněž i délku trvání léčebné odezvy (46). Vysoký PCLI reziduální myelomové populace zjištěný v období „stabilní“ fáze nemoci po předchozí chemoterapii je nejméně významným ukazatelem predikce relapsu, případně i fatálního vyústění nemoci (46). Bylo prokázáno, že hodnota PCLI má vztah ke stupni buněčné „nezralosti“ (2,51) resp. plazmoblastické morfolozie (20,42). Na některých pracovištích rovněž napomáhá i k rozhodnutí o použití HD-terapie s ASCT (75), i když podle některých předběžných výsledků se po vysoce intenzivním způsobu léčby schopnost prognostické predikce vytrácí (8). Závažným nedostatkem hodnocení proliferativních vlastností myelomových buněk je nepochybně dosavadní značně omezená dostupnost v běžné klinické praxi.

Interleukin-6, nejméně významný růstový faktor myelomových buněk byl s rozdílnými výsledky hodnocen i z hlediska vztahu jeho sérových koncentrací k prognóze MM (24,68). V naší předchozí studii byl zaznamenán určitý vztah sérových koncentrací ke stupni pokročilosti a aktivitě nemoci (60), nynější analýza ale neprokázala vztah k délce celkového přežití. Příznivý vztah k prognóze, prokázaný v některých dřívějších studiích byl pravděpodobně podmíněn mimo jiné i rozdílnou laboratorní metodikou stanovení (4,39,71). V případě jeho metodické nedostupnosti byl některými autory nahrazen s variabilním úspěchem hodnotou CRP (69,71). Zvýšené hladiny sIL-6R v séru se v řadě studií vyznačovaly dobrým vztahem k nástupu progresu a k nepříznivé prognóze nemoci (19,28,39,54,68,71), případně i k nedostatečné odezvě na léčbu (28), dále remise a průběžné aktivitě nemoci (34). Zajímavým zjištěním byl popis vztahu S-sIL-6R a PCLI k plazmoblastické morfolozii a k výskytu ras mutace, spojených s krátkým celkovým přežitím (16). Hladina S-sIL-6R byla spolu se S-B₂M (39) nebo i PCLI (19) použita jako jedno z kritérií dvou stratifikačních systémů, vyjadřujících především rozdílné biologické vlastnosti nádorových buněk. Zatímco v naší předchozí analýze byl prokázán vztah sérových hladin s-IL-6R k S-B₂M, S-TK a k aktivitě nemoci v průběhu MM, nebyl v nynější studii prokázán statisticky významný vztah hladin S-sIL-6R k prognóze nemoci i když mediány OS se dosti odli-

šoivaly (61). Vzhledem k dřívě nalezenému vztahu sérových hladin sIL-6R, sIL-2R, TNF- α k hladině S-kreatininu a v případě hladin cytoadhezivních molekul VCAM-1 a ICAM-1 ke stádiu MM (D-S), sVCAM-1 k hladinám S-kreatininu, S-albuminu, Hb, S-B₂M a S-TK a hladin ICAM-1 k S-B₂M (60,61,63), byl v nynější studii vyhodnocen vztah k prognóze nemoci. Ukázalo se, že zvýšené hodnoty IL-6, IL-2, sIL-2R, TNF- α , VCAM-1 a ICAM-1 postrádají u nemocných s MM schopnost prognostické predikce. S výjimkou IL-2, jehož zvýšené hodnoty byly sporadicky zaznamenány u nemocných ve stabilní fázi nemoci s příznivým prognostickým výhledem (9,19) ani další, obdobně zaměřená studie neprokázala prognostický význam těchto cytokinů (68). Podle dostupných informací pravděpodobně nebyl prozatím jinou studií analyzován prognostický význam sérových hladin VCAM-1 a ICAM-1.

V předložené studii vyzněla neobyčejně příznivě analýza prognostického významu hladin S-TK vyšetřené při diagnóze MM a to jak při vyhodnocení lehece (>10.0 U/l), tak i podstatně zvýšené hladiny (>20.0 U/l). Z rozboru dosavadního písemnictví vyplývá, že již i v předchozích ojedinělých studiích byl odhalen vztah hladin S-TK k nepříznivé prognóze (17,52), a to zejména z hlediska přežití v 1-letém odstupu od diagnózy MM. I když byl nalezen určitý vztah hladin S-TK k hodnotám PCLI, nezdá se, že jde o vztah jednoznačný, neboť ke zvýšení S-TK dochází pouze u 5-33% nemocných s vysokým PCLI (17). Z dosavadních zkušeností vyplývá, že hladina S-TK vyjadřuje především souhrnou proliferativní kapacitu a masu myelomových buněk, má význam pro predikci léčebné odezvy i celkového OS (52) a to nezávisle na hladinách S-B₂M (17).

V nynější studii nebylo záměrně přikročeno k hodnocení prognostického významu stavu klinické kondice (PS – „performance status“ dle kritérií ECOG/WHO) i stupně postižení skeletu, neboť jejich význam byl již opakovaně ověřen, a to i v naší předchozí studii (55) a v případě PS plně akceptován i v recentních publikacích (10,46).

Je nasnadě, že předložená studie, zabývající se samostatným hodnocením pouze několika nejvýznamnějších PF, plnicích

úlohu stážovacích kritérií sedmi námi vyhodnocených stážovacích systémů (II. část studie), se nemohla vyjádřit k dnes již téměř nekonečné a stále neuzavřené paletě ukazatelů, u nichž byl prokázán významný prognostický význam např. hladiny CRP (4,69), LDH, AAT (30), ICTP, sNCAM a solubilního Fc receptoru (CD 16) v séru, DNA aneuploidie (21), výskyt prekursorů myelomových buněk cirkulujících v periferní krvi (74), mutace supresorového genu p-53 (12), přítomnost markeru rezistence MDR-1 a gp 170, význam MRI pro detekci okultních lézí u asymptomatických nemocných (29,74), nebo přítomnost delecce chromozomu 13q event. 22q (12,15). Většina z nich byla uvedena v samostatně zpracovaných kapitolách (6,19,26,31,41,47,65), zatímco ty novější, např. indexy apoptózy (75), hodnocení aktivace onkogenů a zvýšené exprese bcl2 vedoucí k selhání apoptózy a prodloužení přežití myelomových buněk (19), hladiny osteoprotegerinu a RANKL, výsledku vyšetření skeletu s pomocí Tc-MIBI, stupeň neoangiogenezy (43,50), hladina syndecanu v séru (49), exprese PRAD1/cyklin D1 (53), delecce genu p53 (12), vzestup HGF („hepatocyte growth factor“ (48)), exprese „lung resistance related protein“ LRP (40) jsou uváděny v recentních publikacích.

Závěr

Z předložené studie je patrné, že otázka PF u MM je pro svou složitost stále neuzavřena a rozdílná z pohledu potřeb obecné klinické praxe nebo nároků randomizovaných prospektivních kooperativních studií. Ukazuje se, že neobyčejně aktuálním požadavkem současnosti je vytypování početně omezené, všeobecně dostupné sestavy vzájemně nezávislých PF s nejvyšší prognostickou predikcí a to samostatně pro nemocné léčené KT a HD-terapií s transplantací křetvorných buněk, jak si to předsevzala v roce 2000 skupina předních světových odborníků sdružených v IMF (International Myeloma Foundation (22)).

Vypracováno s podporou grantu IGA č. NC 6212-3/2000

Prof. MUDr. Vlastimil, Ščudla, CSc., III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Literatura

1. Adam, Z.: Přehled léčebných postupů u pacientů s mnohočetným myelomem, s. 81-88. In: Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd., Masarykova univerzita, Brno 1999, s.370.
2. Bartl, R., Frisch, B.: Clinical significance of bone marrow biopsy and plasma cell morphology in MM and MGUS. *Path Biol*,47,1999,158-168.
3. Bataille, R., Durie, B.G.M., Grenier, J. et al.: Prognostic factors and staging in multiple myeloma: A Reappraisal. *J Clin Oncol*,4,1986,80-87.
4. Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B. et al.: C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*,80,1992,733-737.
5. Blade, J., Kyle, R.A., Greipp, P.: Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Brit J Haematol*,93,1996,345-351.
6. Boccadoro, M., Pileri, A.: Prognostic factors in multiple myeloma, s.251-270. In: Malpas, J.S., Bergsagel, D.E., Kyle, R.A.: Myeloma-biology and management. 1st edit., Oxford University Press,Oxford 1995, s.581.
7. Boccadoro, M., Pileri, A.: Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol North Amer*,11,1997,111-131.
8. Boccadoro, M., Tarella, C., Palumbo, A. et al.: An analysis of which subgroups of multiple myeloma patients, divided according to beta₂-microglobulin and plasma cell labeling index, benefit from high dose vs conventional chemotherapy. *Haematologica*,84, 1999,905-910.
9. Cimino, G., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: High serum IL-2 levels are predictive of prolonged survival in multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 75,1990,373-377.
10. Corrado, C., Santarelli, M.T., Pavlovsky, S. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma. Definition of risk groups in 410 previously untreated patients: A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda Study. *J Clin Oncol*,12,1989,1839-1844.
11. Corso, A., Klersy, C., Lazzarino, M. et al.: Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor. *Ann Hematol*,76,1998,67-72.
12. Drach, J., Ackermann, J., Fritz, E. et al.: Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*, 92,1998,802-809.
13. Durie, B.G.M., Salmon, S.E., Moon, T.E.: Pretreatment tumour mass, cell kinetics and prognosis in multiple myeloma. *Blood*,55,1980,364-372.
14. Durie, B.G.M., Stock-Novack, D., Salmon, S.E. et al.: Prognostic value of pretreatment serum β_2 -microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group Study. *Blood*,75, 1990,823-830.
15. Fonseca, R.: Prognostic implications of chromosomal abnormalities as detected by FISH. *Abstr. VIII International myeloma workshop, Banff 2001*,17-18.
16. Greipp, P.R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Sem Hematol*,29, 1992,Suppl.2,24-45.
17. Greipp, P.R., Lust, J.A., O'Fallon, M. et al.: Plasma cell labeling index and β_2 -microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*,81,1993,3382-3387.
18. Greipp, P.R.: Prognosis in myeloma (review). *Mayo Clin Proc*, 69, 1994, 895-902.
19. Greipp, P.R., Kyle, R.A.: Staging, kinetics, and prognosis of multiple myeloma, s.534-559. In: Wiernick, P. et al.: Neoplastic diseases of the blood, 3rd Edit.,Churchille-Livingstone, New York 1996.
20. Greipp, P.R., Leong, T., Bennett, J.M. et al.: Plasmablastic morphology – An independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Blood*,91,1998,2501-2507.
21. Greipp, P. R., Trendle, M. C., Leong, T. et al.: Is flow cytometric DNA content hypodiploidy prognostic in multiple myeloma? *Leukemia/Lymphoma*, 35,1999,83-89.
22. Greipp, P.R., San Miguel, J. and Myeloma prognostic index working group: Progres towards an International prognostic index for multiple myeloma. *Abstr. VIII International myeloma workshop, Banff 2001*,58.
23. Grignani, G., Gobbi, P.G., Formisano, R. et al.: A prognostic index for multiple myeloma. *Brit J Cancer*,73,1996,1101-1107.
24. Haferlach, T., Löffler, H.: Prognostic factors in multiple myeloma: practicability for clinical practice and future perspectives. *Leukemia*,11,1997,5-9.
25. Knudsen, L.M., Hjorth, M., Hippe, E.: Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol*, 65, 2000, 175-181.

26. Kyle, R.A.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol*, 6, 1988, 125-130.
27. Kyle, R.A.: Why better prognostic factors for multiple myeloma are needed. *Blood*, 83, 1994, 1713-1716.
28. Kyrtonis, M.C., Dedoussis, G., Zervas, C. et al.: Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), a new prognostic factor in multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 93, 1996, 398-400.
29. 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.
30. Merlini, G., Perfetti, V., Gobbi, P. et al.: Acute phase protein and prognosis in multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 83, 1993, 595-601.
31. Michiels, J.J.: Multiple myeloma: prognostic factors and treatment modalities. *Nether J Med*, 40, 1992, 254-270.
32. Murakami, H., Kawada, T., Saitoh, T. et al.: A staging system for multiple myeloma based on the morphology of myeloma cells. *Eur J Haematol*, 62, 1999, 63-67.
33. Nehemiah, C., Cherng, P., Nabih, R. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer*, 67, 1991, 3150-3156.
34. Ohtani, K., Ninomiya, H., Hasegawa, Y. et al.: Clinical significance of elevated soluble interleukin-6 receptor levels in the sera of patients with plasma cell dyscrasias. *Brit J Haematol*, 91, 1995, 116-120.
35. Oivanen, T.M.: Prognostic value of serum M-protein doubling time at escape from plateau of multiple myeloma. The Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol*, 57, 1996, 247-253.
36. Orfao, O., Garcia-Sanz, R., Lopez-Berges, M.C. et al.: A new method for the analysis of plasma cell DNA content in multiple myeloma samples using a CD₃₈/propidium iodide double staining technique. *Cytometry*, 17, 1994, 332-339.
37. Österborg, A., Mellstedt, H.: Clinical features and staging multiple myeloma, s.98-107. In: Gahrton, G., Durie, B.G.M.: Multiple myeloma. Arnold, London 1996, s.219.
38. Peest, D., Coldewey, R., Deicker, H. et al.: Prognostic values clinical, laboratory, and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. *Eur J Cancer*, 29, 1993, 978-985.
39. Pulkki, K., Peleiniemi, T.T., Rajamaki, A. et al.: Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 92, 1996, 370-374.
40. Raaijmakers, H.G.P., Izaquierdo, M.A.I., Lokhorst, H.M. et al.: Lung-resistance-related protein expression is a negative predictive factor for response to conventional low but not to intensified dose alkylating chemotherapy in multiple myeloma. *Blood*, 91, 1998, 1029-1036.
41. Rajkumar, S.V., Greipp, P.R.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Amer*, 13, 1999, 1295-1314.
42. Rajkumar, S.V., Fonseca, R., Lacy, M.Q. et al.: Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 17, 1999, 1551-1557.
43. Rajkumar, S.V., Leong, T., Roche, P.C. et al.: Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 6, 2000, 3111-3116.
44. Rodon, P., Linossier, C., Gauvain, J.B. et al.: Multiple myeloma in elderly patients: presenting features and outcome. *Eur J Haematol*, 66, 2001, 11-17.
45. Sakalová, A. et al.: Generalizovaný plazmocytóm. 1. vyd., Veda, Bratislava 1983, s.231.
46. San Miguel, J.F., García-Sanz, R., González, M. et al.: A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood*, 85, 1995, 448-455.
47. San Miguel, J.F.: Overview of prognostic factors in multiple myeloma. *Abstr. VI. International workshop on multiple myeloma. Boston 1997*.
48. Seidel, C., Borset, M., Turesson, I. et al.: Elevated serum concentrations of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma. The Nordic Myeloma Study Group. *Blood*, 91, 1998, 806-812.
49. Seidel, C., Sundan, A., Hjorth, M. et al.: Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood*, 95, 2000, 388-392.
50. Sezer, O., Niemoller, K., Eucker, J. et al.: Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*, 79, 2000, 574-577.
51. Schambeck, Ch., M., Bartl, R., Höchtlén-Vollmar, W. et al.: Characterization of myeloma cells by means of labeling index, bone marrow histology, and serum β_2 -microglobulin. *Am J Clin Pathol*, 106, 1996, 64-68.
52. Simonsson, B., Källänder, C.F.R., Brenning, G. et al.: Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Brit J Haematol*, 69, 1988, 47-53.
53. Sonoki, T., Hata, H., Kuribayashi, N. et al.: Expression of PRAD1/cyclin D1 in plasma cell malignancy: incidence and prognostic aspects. *Brit J Haematol*, 104, 1999, 614-617.
54. Stasi, R., Brunetti, M., Parma, A. et al.: The prognostic value of soluble interleukin-6 receptor in patients with multiple myeloma. *Cancer*, 82, 1998, 1860-1866.
55. Šudla, V., Wiedermann, B., Wiedermann, D. et al.: Význam prognostických ukazatelů u mnohočetného myelomu I. Klinické, biochemické a radiografické ukazatele. *Vnitř Lék*, 30, 1984, 1145-1155; II. Vybrané hematologické ukazatele. *Vnitř Lék*, 30, 1984, 1156-1165.
56. Šudla, V., Indrák, K.: Prognostic significance of stratification systems in multiple myeloma. I. Risk categories (good and poor risk). *Neoplasma*, 32, 1985, 469-478. II. Clinical staging systems. *Neoplasma*, 32, 1985, 481-493.
57. Šudla, V., Wiedermann, B., Kodousek, R. et al.: Significance of nucleocytoplasmic maturation asynchrony in multiple myeloma. *Neoplasma*, 33, 1986, 483-492.
58. Šudla, V., Budíková, M., Fischerová, E. et al.: Stratification of multiple myeloma according to serum beta2-microglobulin and serum albumin levels. *Acta Univ Palacki Olomuc*, 130, 1991, 201-212.
59. Šudla, V., Bačovský, J., Papajík, T. et al.: Tymidinkináza séra u mnohočetného myelomu. I. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitř Lék*, 40, 1994, 151-156. II. Vztah k aktivitě a rozsahu nemoci. *Vnitř Lék*, 40, 1994, 157-162.
60. Šudla, V., Bačovský, J., Budíková, M. et al.: Interleukin-6 v séru u mnohočetného myelomu: I. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitř Lék*, 41, 1995, 593-598. II. Vztah k aktivitě a k pokročilosti nemoci. *Vnitř Lék*, 41, 1995, 599-604.
61. Šudla, V., Kubalová, D., Bačovský, J. et al.: Příspěvek k vyšetření solubilního receptoru interleukinu-6 v séru u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes*, 135, 1996, 719-722.
62. Šudla, V.: Pokroky v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék*, 43, 1997, 529-536.
63. Šudla, V., Budíková, M., Bačovský, J. et al.: Vztah hladin solubilních cytoadhezivních molekul VCAM-1 a ICAM-1 k vybraným klinickým a laboratorním ukazatelům mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék*, 45, 1999, 583-590.
64. Šudla, V., Ordeltová, M., Špidlová, A. et al.: Význam vyšetření propidium-jodidového indexu plazmocytů u mnohočetného myelomu. I. Vztah k vybraným laboratorním ukazatelům nemoci. *Vnitř Lék*, 45, 1999, 331-335. II. Vztah k rozsahu a k aktivitě nemoci. *Vnitř Lék*, 45, 1999, 336-341.
65. Šudla, V., Bačovský, J.: Prognostické faktory u mnohočetného myelomu. s. 157-173. In: Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Masarykova univerzita, Brno 1999, s. 370.
66. Šudla, V., Ordeltová, M.: Klinický a biologický význam vyšetřování proliferčních charakteristik plazmocytů u mnohočetného myelomu. s. 175-184. In: Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Masarykova univerzita, Brno 1999, s. 370.
67. Špička, I., Merta, M., Cieslar, P. et al.: Postižení ledvin u monoklonálních gamapatií. *Čas Lék čes*, 134, 1995, 478-481.
68. Špička, I., Cieslar, P., Procházka, B. et al.: Prognostické faktory a markery aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes*, 139, 2001, 208-212.
69. Tienhaara, A., Pulkki, K., Mattila, K. et al.: Serum immunoreactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in patients with multiple myeloma at diagnosis. *Brit J Haematol*, 86, 1994, 391-393.
70. Trendle, M.C., Leong, T., Kyle, R.A. et al.: Prognostic significance of the S-phase fraction of light-chain-restricted cytoplasmic immunoglobulin (cig) positive plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group treatment trial E 9486. *Amer J Hematol*, 61, 1999, 232-237.
71. Turesson, I., Abildgaard, N., Ahlgren, T. et al.: Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. *Brit J Haematol*, 106, 1999, 1005-1012.
72. Weber, D.M., Dimopoulos, M.A., Mouloupos, L.A. et al.: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 97, 1997, 810-814.
73. Wijdenes, J., Vooijs, W.C., Clément, C. et al.: A plasmocyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognize syndecan - 1. *Brit J Haematol*, 94, 1996, 318-323.
74. Witzig, T., Gertz, M.A., Lust, J.A. et al.: Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 88, 1996, 1780-1787.
75. Witzig, T.E., Timm, M., Larson, D. et al.: Measurement of apoptosis and proliferation of bone marrow plasma cells in patients with plasma cell proliferative disorders. *Brit J Haematol*, 104, 1999, 131-137.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY A KLINICKÉ STÁŽOVACÍ SYSTÉMY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU V SOUBORU 237 NEMOCNÝCH LÉČENÝCH V OBDOBÍ 1991-2002 KONVENČNÍ CHEMOTERAPIÍ

II. PROGNOSTICKÝ VÝZNAM NĚKTERÝCH DOSAVADNÍCH STRATIFIKAČNÍCH SYSTÉMŮ

PROGNOSTIC FACTORS AND CLINICAL STAGING SYSTEMS IN MULTIPLE MYELOMA IN THE GROUP OF 237 PATIENTS FROM THE YEARS 1991-2002 TREATED WITH CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY

II. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME EXISTING STAGING SYSTEMS

V. ŠCUDLA¹, J. BAČOVSKÝ¹, M. VYTRÁSOVÁ¹, M. ORDELTOVÁ², M. BUDÍKOVÁ³, T. PAPAJÍK⁴, L. KUSÁ¹, V. FARBIÁKOVÁ⁵, K. SROVNALÍK⁶, E. ŠUMNÁ⁷, B. KUČA⁷, J. ŠLEZAR⁸, V. HEINCOVÁ⁹, J. ŽIVNÁ¹⁰, E. LAUTNEROVÁ¹¹, I. KRAJSOVÁ¹², M. KUBEČKOVÁ¹³, P. SCHLEMMER¹⁴, J. GUMULEC¹⁵, M. VRÁNOVÁ¹⁶, M. MIČANÍKOVÁ¹⁶, L. NOVOSADOVÁ¹⁷, Z. LASOTA¹⁸, K. ČÍHAL¹⁹, A. MARTINEK²⁰

¹III. INTERNÍ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

²ODDĚLENÍ KLINICKÉ IMUNOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC

³KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY LF UP A FN OLOMOUC

⁴HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

⁵HEMATOLOGICKÁ A INTERNÍ ODDĚLENÍ OBLASTI STŘEDNÍ A SEVERNÍ MORAVY PODÍLEJÍCÍ SE NA ČINNOSTI ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY(CMG);

⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE TRINEC

⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE VSETÍN

⁸ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN S POLIKLINIKOU OSTRAVA

⁹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PROSTĚJOV

¹⁰ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE SLEZSKÉ NEMOCNICE OPAVA

¹¹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HRANICE

¹²ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE PŘEROV

¹³ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE BRUNTÁL

¹⁴ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE FRÝDEK-MÍSTEK

¹⁵HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE NOVÝ JIČÍN

¹⁶ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE MĚSTSKÉ NEMOCNICE

OSTRAVA-FIFEJDY

¹⁷ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE HAVÍŘOV

¹⁸ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE NEMOCNICE KARVÍNÁ

¹⁹INTERNÍ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ŠTERNBERK

²⁰INTERNÍ KLINIKA FN OSTRAVA

VÝSLEDKY STUDIE BYLY PŘEDNESENY NA XV. HEMATOLOGICKÝCH DNECH, OLOMOUC, 2001.

Souhrn: Výhodiska: Mnohočetný myelom (MM) je neobyčejně heterogenní onemocnění vyžadující z hlediska výběru individuální, různě intenzivní léčby třídění nemocných do prognosticky odlišných skupin. **Typ studie a soubor:** V souboru 237 nemocných s MM léčených v období 1991-2002 konvenční terapií byla zhodnocena prognostická významnost a praktická použitelnost 7 vybraných stážovacích systémů. **Metody a výsledky:** Prognostická významnost byla hodnocena s pomocí křivek celkového přežití dle Kaplan-Meiera a log rank testu ($p < 0.05$). Byla potvrzena praktická použitelnost a prognostický význam s odlišnou délkou mediánu celkového přežití (OS „overall survival“) klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (stádium I-III, mediány OS 88, 41 a 16 měs., $p = 0.0000$). V důsledku pokroků základní i podpůrné léčby došlo oproti předchozím zkušenostem k omezení významnosti subklasifikace na podstádia A a B, založené na přítomnosti závažné poruchy renální funkce (st. III-A vs III-B, mediány OS 20 vs. 13 měs., $p = 0.052$). Velmi příznivě vyznělo hodnocení jednoduchých stážovacích systémů založených na hodnotách S- β_2 mikroglobulinu a S-albuminu tj. systému dle Batailleho (st. 1-3, medián OS 68, 27 a 11 měs., $p = 0.0000$) a podle Husseina (st. 1-4, mediány OS 89, 68, 24 a 11 měs., $p = 0.0000$). Přes pouze 5-leté trvání studie vyznělo velmi nadějně hodnocení skórovacího systému dle San Miguela, zahrnujícího mj. i hodnotu propidium-jodidového proliferačního indexu (PI/CD₁₃₈) myelomových plazmocytů (st. 1-3, mediány OS x, 33 a 13 měs., $p = 0.0002$). V případě metodické nedostupnosti vyšetření PI/CD₁₃₈ se jeví výhodné použití námi navrženého stážovacího systému založeného na hodnocení hladin S- β_2 mikroglobulinu a S-thymidinkinázy (st. 1-3, mediány OS x, 24 a 11 měs., $p = 0.0000$). Byla zjištěna jen omezená prognostická významnost a tím i praktická použitelnost skórovacího systému dle GATLA (st. 2 vs 3, mediány OS 88, 19 a 15 měs., $p = 0.043$) a nepřítomnost prognostické významnosti modifikovaného systému dle Pulkkého zahrnujícího hodnocení S- β_2 mikroglobulinu a S-sIL-6R (st. 1-3, mediány OS 30, 23 a 6 měs., $p = 0.436$). V diskuzi je podán přehled 27 dosavadních stratifikačních systémů a informace o přípravě IPI („International Prognostic Index“). **Závěry:** Předložená studie potvrdila prognostický význam standardních stážovacích systémů dle Durieho-Salmona, Batailleho a Husseina, ve velmi příznivém světle se jevíly stážovací systémy založené na hodnocení proliferčních vlastností myelomových buněk (dle San Miguela a systém založený na hodnocení S-TK sestavený na hodnotitelském pracovišti). **Klíčová slova:** mnohočetný myelom - klinické stážovací systémy - nové nezávislé prognostické faktory - „International Prognostic Index“

Abstract: Background: Multiple myeloma (MM) is a very heterogeneous disease requiring a choice of individual therapy with intensity respecting the prognostic evaluation of the patient. **Type of study and group of patients:** In the group of 237 patients with MM treated between 1991-2002 by conventional therapy prognostic value and practical utility of seven selected staging systems were assessed. **Methods and results:** Prognostic significance was assessed using the overall survival curves according Kaplan-Meier and log rank test ($p < 0.05$). The practical utility and prognostic value of Durie-Salmon system was confirmed with different overall survival (OS) medians (stages I-III, medians OS 88, 41 and 16 months, $p = 0.0000$). Unlikely to former observations and probably due to the progress in the basic as well as supportive therapy just a limited predictive value of the D-S subclassification (A and B) based on the presence of significant renal failure (st. III-A vs III-B, medians OS 20 and 13 months $p = 0.052$) was found. The simple staging systems based on measurement of S- β_2 microglobulin and S-albumin were proved to be advantageous e.g. Bataille system (stages 1-3, medians OS 68, 27 and 11 months, $p = 0.0000$) and Hussein system (stages 1-4, medians OS 89, 68, 24 and 11 months, $p = 0.0000$). Regardless the short 5 years duration of the study scoring system according San Miguel, which encloses apart from other markers also the propidium-iodide proliferative index (PI/CD₁₃₈) of myeloma plasmocytes, seems to be very promising (stages 1-3, medians OS x, 33 and 13 months, $p = 0.0002$). If the examination of PI/CD₁₃₈ is not accessible, we suggest to use our simple staging system based on measurement of levels of S- β_2 microglobulin and S-thymidinkinase (stages 1-3, medians OS x, 24 and 11 months, $p = 0.0000$). The staging system according to GATLA demonstrated but a limited prognostic value and practical utility (stages 2 vs 3, medians 88, 19 and 15 months, $p = 0.043$) and modified Pulkki system combining measurement of S- β_2 microglobulin and S-sIL-6R system was lacking prognostic significance at all (stages 1-3, medians OS 30, 23 and 6 months, $p = 0.436$). Twenty-seven existing staging systems are discussed including the information about the preparation of IPI („International Prognostic Index“). **Conclusion:** This study has confirmed prognostic significance of standard staging systems according to Durie-Salmon, Bataille and Hussein, staging systems based on measurement of proliferative parameters of myeloma cells seem to be very advantageous too (according to San Miguel and system based on S-TK constructed by authors of this study).

Key words: multiple myeloma - clinical staging systems- new independent prognostic factors- „International Prognostic Index“

Úvod

Neobyčejná klinická proměnlivost mnohočetného myelomu (MM) a současné možnosti různě intenzivní, individuálně voli-

telně léčby vyvolaly naléhavou potřebu třídění nemocných s MM do jasně definovaných, prognosticky odlišných skupin založených na konstelaci stěžejních rizikových faktorů

(4,16,32,48,54). Od průkopnické studie Carboneho v roce 1967 bylo již zveřejněno bezmála 30 stratifikačních systémů, rozdělujících nemocné do prognosticky odlišných stádií (12). Prvotní stážovací kritéria zahrnovala především ukazatele, mající vztah k velikosti nádorové masy a stupni renálního postihu, stratifikační kritéria posledních let se ale zaměřila především na ukazatele mající vztah k proliferativní aktivitě a vnitřním biologickým vlastnostem myelomových buněk, vyjadřujícím stupeň agresivity nemoci (1,2,4,11,19,21,32,48). Především každodenní potřeba rychlého rozlišení nemocných s plíživým – indolentním průběhem nemoci jakožto kandidátů individuálně volené např. imunomodulační léčby od nemocných s rychlým – agresivním průběhem s vysokým rizikem časné smrti vyžadujících intenzivní indukční a zřejmě i konsolidační léčbu ve východiskem snahy o sestavení co nejhodnějšího, všeobecně přijatelného stratifikačního systému. Ačkoliv je MM v podstatě jedno samostatné onemocnění, vyznačuje se neobyčejně rozdílným průběhem s mnoha odlišnými stupni zhoubnosti (28,29), vyžadujícími individuálně různě intenzivní léčbu vyplývající z aktuálně vyhodnocené míry „individuálního prognostického rizika“ (28,32,51,54,56).

Cíl práce

Náplní předložené studie je zhodnocení prognostické významnosti a praktické použitelnosti 7 stratifikačních systémů MM, včetně standardního stážovacího schématu dle Durieho-Salmona, zahrnujících širokou škálu nejvýznamnějších prognostických faktorů (3,4,16,20,35,46,48,50). Samotný prognostický význam použitých stážovacích kritérií byl v předstihu zhodnocen ve stejném souboru nemocných (viz I. část studie). Při vlastním výběru analyzovaných stážovacích systémů byly zcela záměrně vynechány režimy, které již ztratily na aktuálnosti, nebo byly předmětem našeho předchozího zájmu (52,53).

Soubor nemocných a metody vyšetření

Charakteristiky analyzované sestavy 237 nemocných léčených standardně podávanou konvenční léčbou v období 1991-2002 a použité vyšetřovací metody byly uvedeny v I. části studie. V rámci zhodnocení praktické použitelnosti, dostupnosti a prognostického významu byly analyzovány klinické stážovací systémy vypracované následujícími autory:

1. Durie B.G.M.-Salmon S.E.: Stádium I – Hb > 100 g/l, normální S-Ca a radiografie skeletu (event. pouze solitární léze), M-protein IgG < 50, IgA < 30 g/l, BJ-urie < 4 g/den; stádium II – nesplnění kritérií st. I a III; stádium III – splnění nejméně 1 z kritérií: Hb < 85 g/l, S-Ca > 3.0 mmol/l, mnohočetné osteolytické léze nebo i fraktury, M-protein IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, BJ-urie > 12 g/den. Podstádium A – S-kreatinin < 177 μmol/l, B – ≥ 177 μmol/l (20,40,47,54).
2. Bataille, R. et al.: Stádium 1 („low risk“) - S-B₂M < 6 mg/l a S-albumin > 30 g/l; stádium 2 („intermediate“) - S-B₂M ≥ 6 mg/l a S-albumin > 30 g/l; stádium 3 („poor risk“) - S-albumin ≤ 30 g/l (3,4).
3. Hussein, M. et al.: Stádium 1 („best prognosis group“) – S-B₂M ≤ 2.5 mg/l; stádium 2 („good prognosis group“) – S-B₂M > 2.5 - < 5.0 mg/l; stádium 3 („poor prognosis group“) – S-B₂M ≥ 5.0 mg/l a S-albumin ≥ 30 g/l; stádium 4 – („worst prognosis group“) – S-B₂M ≥ 5.0 mg/l a S-albumin < 30 g/l (35).
4. Corrado, C. et al. (GATLA – „A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda Study“): určení stádií je založeno na výpočtu prognostického skóre: Stádium 1 („low risk“) - skóre 0-2; stádium 2 („intermediate risk“) - skóre 3-6; stádium 3 („high risk“) - skóre 7-15, přičemž k určení skóre bylo použito 5 kritérií. Stav klinické kondice („performance status“ dle ECOG tj. „Eastern Cooperative Oncology Group“) 0-3=0, > 3 = 5 bodů; S-kreatinin < 2 mg/l (< 177 μmol/l) = 0, ≥ 2 (≥ 177 μmol/l) = 4 body; plazmocytů kostní dřeně < 40% = 0, ≥ 40 % = 3 body; Hb ≥ 85 g/l = 0,

- < 85 g/l = 2 body; věk ≤ 65 let = 0; > 65 let = 1 bod (16).
5. San Miguel, J.F. et al., (určení stádia je založeno na výpočtu celkového skóre): Stádium 1 = 0 bodů, stádium 2 = 1-3 a stádium 3 = 4-5 bodů, přičemž k určení celkového skóre byla použita čtyři kritéria. Hodnota propidium-jodidového indexu s pomocí MoAb CD₁₃₈ (PI/CD₁₃₈ index tj. % plazmocytů v S-fázi buněčného cyklu): < 3% = 0 bodů, ≥ 3% = 2 body; S-B₂M < 6 mg/l = 0, ≥ 6 mg/l = 1 bod; „performance status“ dle ECOG“ < 3 = 0, ≥ 3 = 1 bod; věk < 69 let = 0, ≥ 69 let = 1 bod (48).
 6. Pulkki, K. et al.: Stádium 1: -S-B₂M < 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 2 – S-B₂M < 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 3 – S-B₂M > 6 mg/l a S-sIL-6R < 185 μg/l; stádium 4 – S-B₂M > 6 mg/l a S-sIL-6R > 185 μg/l (46). V naší studii byla použita vzhledem k odlišné metodice stanovení hladin sIL-6R hodnota 90 ng/ml, odpovídající horní hranici rozmezí normálních hodnot.
 7. Simonsson, B. et al.: poměrně složitý, na základě výsledků multivariační analýzy sestavený systém, v němž nejvyšší prognostické diskriminace bylo dosaženo s použitím výpočtu indexu C2= (0.1040 S-B₂M + 0.0295 věku + 0.4454 stádia III + 0.0076 S-TK) s diskriminačními hodnotami C₂ indexu q₁: ≤ 2.37, q₂: > 2.37 - ≤ 2.78; q₃ - > 2.78 - ≤ 3.24 a q₄: > 3.24, oproti výpočtu indexu C₁ = (0.1157 S-B₂M + 0.0292 věku + 0.0075 S-TK) a hodnocení samotného S-B₂M (q₁: ≤ 3.15, q₂: > 3.15 - ≤ 4.7, q₃: > 4.7 - ≤ 7.25 a q₄: > 7.25 mg/l (50)).

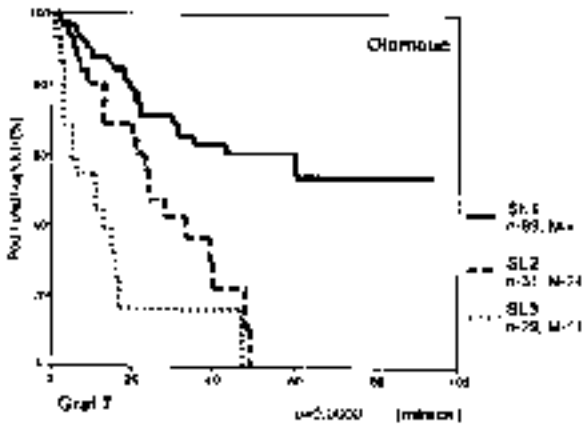
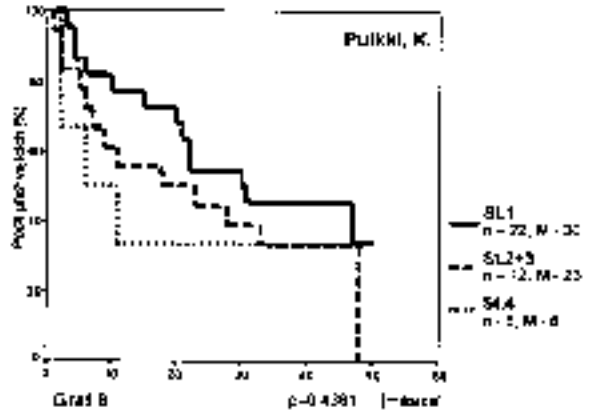
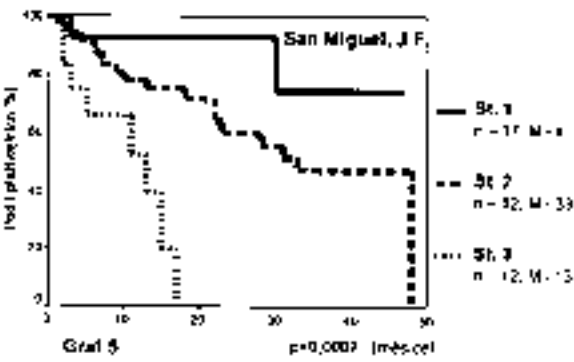
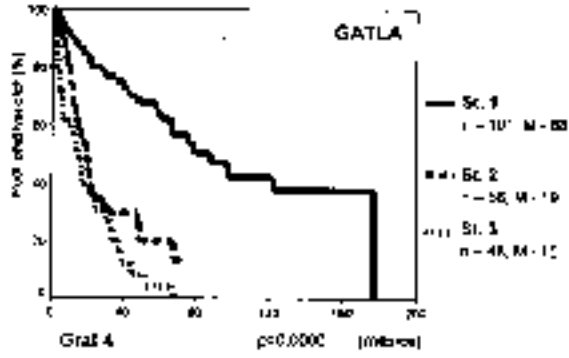
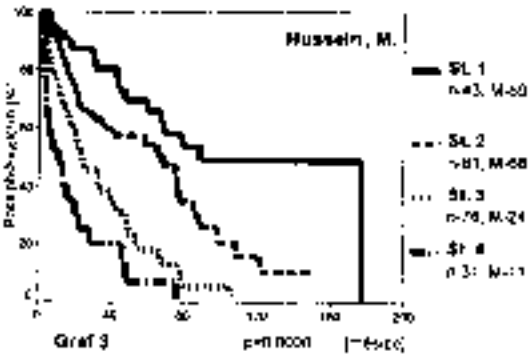
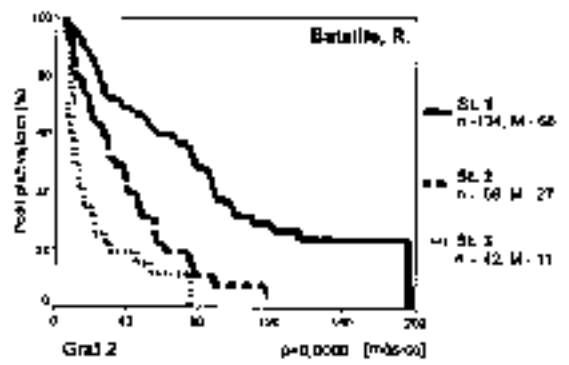
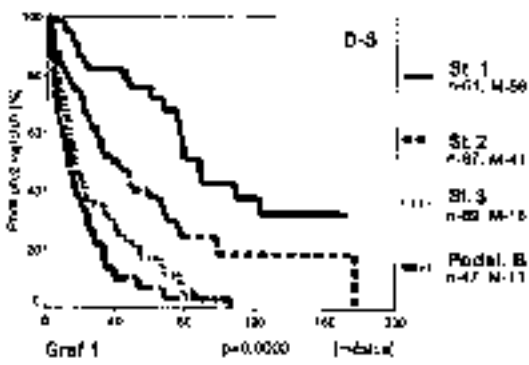
V předložené studii byl použit jednodušší, námi sestavený stratifikační systém vycházející z hladin S-B₂M a S-TK: Stádium 1 (nízké riziko) – S-B₂M < 6 mg/l a S-TK < 10 IU; stádium 2 (střední riziko) – S-B₂M ≥ 6 mg/l a S-TK < 20 IU; stádium 3 (vysoké riziko) – S-TK ≥ 20 IU.

K vyhodnocení prognostického významu jednotlivých stážovacích systémů a celkového přežití vyčleněných skupin byly použity křivky přežití dle Kaplan-Meiera a „log-rank test“ na hranici významnosti p<0.05.

Výsledky

Předložená analýza potvrdila, že klinický stážovací systém dle Durieho-Salmona (20), aplikovaný v souboru 237 nemocných léčených konvenční chemoterapií umožňuje třídění nemocných do tří, statisticky odlišných prognostických skupin (stádium I-III) a dvou podstádií (A a B) s významně rozdílnými mediány (M) a křivkami celkového přežití (**tab. 1, graf 1**). Podrobnější analýza ukázala, že nemocní s velkou nádorovou masou a s retencí dusíkatých látek (st. III-B) mají kratší medián celkového přežití (M-13 měs.) nežli nemocní s normální renální funkcí tj. stádia III-A (M-20 měs.), zjištěný rozdíl ale nebyl statisticky významný (p=0.052). Statistická analýza, věnovaná stratifikačnímu systému dle Batailleho (3,4) prokázala v souboru 234 nemocných významné prognostické odlišnosti z hlediska délky mediánů i křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 2**). Určitém nedostatkem tohoto třídícího systému je soustředění nadpoloviční části nemocných do 1. stádia nemoci. Prognostická analýza, věnovaná stratifikačnímu systému dle Husseina ukázala (35), že umožňuje rozčlenění nemocných s MM do 4 významně prognosticky odlišných skupin (stádium 1-4) se zřetelně odlišnými délkami mediánů a průběhů křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 3**). Aplikace skórovacího systému dle GATLA (16) se neukázala příliš účelnou vzhledem k málo diferentním rozdílům mediánů a průběhů křivek celkového přežití stádií 2 a 3 (**tab. 1, graf 4**).

Statistická analýza souboru 81 nemocných s aplikací skórovacího systému dle San Miguela (48) prokázala, že jde o systém, který i v našem početně omezeném a doposud ne zcela časově vyzrálém souboru vyzněl příznivě. Ukázalo se, že rozdíly mezi nemocnými 1. i 2. stádia jsou oproti stádiu 3. významné, s výrazně odlišnými délkami mediánů a průběhovými charakteristikami křivek celkového přežití (**tab. 1, graf 5**). Přestože průběhové odlišnosti křivek přežití 1. a 2. stádia



Graf 1. Křivky celkového přežívání (dle Kaplan Meiera) stádií I-III a podstádia B dle Durieho-Salmona (D-S) v souboru 237 nemocných s mnohočetným myelomem (MM) léčených konvenční chemoterapií (KT), (M-medián celkového přežití v měsících, n-počet nemocných). Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 2. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle Batailleho v souboru 234 nemocných s MM léčených KT. Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 3. Křivky celkového přežívání stádií 1-4 dle Husseina v souboru 231 nemocných s MM léčených KT. Průběhy křivek přežití, odlišná délka mediánů celkového přežití i výsledky statistické analýzy nasvědčují dobré prognostické významnosti tohoto systému.

Graf 4. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle GATLA (A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda study) v souboru 205 nemocných s MM léčených KT. Prohlášení průběhů křivek přežití stádií 2 a 3 spolu s výsledkem statistické analýzy nasvědčují praktické nevhodnosti tohoto stratifikačního systému.

Graf 5. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle San Miguela v souboru 81 nemocných s MM léčených KT. Pouze 5-letý odstup od zahájení studie s nadpolovičním přežíváním nemocných v 1. stádiu nemoci neumožňuje doposud stanovení mediánu přežití (x). Naproti diferentní průběhové charakteristice křivek přežití 1.-3. stádia nasvědčují vysoké, v současnosti ještě ale plně nezhodnotitelné významnosti (n=81 nemocných, krátký odstup od diagnózy) tohoto stážovacího systému.

Graf 6. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle Pulkkiho v souboru 40 nemocných s MM léčených KT. Nepříliš diferentní průběhy křivek přežití nasvědčují spolu s výsledkem statistické analýzy chybění prognostického významu a proto i praktické použitelnosti tohoto stratifikačního systému.

Graf 7. Křivky celkového přežívání stádií 1-3 dle vlastního, autory studie sestaveného stážovacího systému založeného na hodnocení hladin β_2 -mikroglobulinu a thymidinkinázy séra v souboru 149 nemocných s MM léčených KT.

Tab. 1. Výsledky stážování s pomocí 7 stratifikačních systémů v souboru 237 nemocných s mnohočetným myelomem léčených konvenční terapií v období 1991-2002

jsou nápadné, zřejmě dosavadní pouze 5-leté trvání studie s nadpolovičním přežíváním nemocných v 1. stádiu choroby neumožnilo určení mediánu, případně i dosažení významnějšího statistického rozdílu mezi oběma porovnávanými skupinami nemocných (**tab. 1, graf 5**). Určitým nedostatkem tohoto skórovacího systému je soustředění více nežli poloviny nemocných do 2. stádia na úkor stádií 1 a 3. Statistické vyhodnocení systému dle Pulkkiho (46) nevyznělo v pouze 40-členném souboru příznivě, poněvadž přes zřetelné odlišnosti v délkách mediánů a do jisté míry i průběhových charakteristik křivek celkového přežití nedosáhly zjištěné rozdíly statistické významnosti (**tab. 1, graf 6**). Statistická analýza námi sestaveného stratifikačního systému založeného na hodnotách B₂M a TK v séru prokázala v souboru 149 nemocných velmi dobrou rozlišovací schopnost z hlediska prognostické predikce, doložené významně odlišnou délkou mediánů i průběhů křivek celkového přežití (**tab.1, graf 7**).

Diskuze

Snaha o třídění nemocných s MM dle stupně závažnosti nemoci do prognosticky odlišných skupin je stará více nežli 35 let (12). Původní, dnes již „historické“ třídící systémy dělily nemocné do dvou skupin („good risk“ a „poor risk“) na podkladě ukazatelů odrážejících velikost nádorové masy a tíže poškození renální funkce tj. systém CALGB (34), NCI (12) a SECSG (15) i ALGB (17). Naše dřívější analýza osvědčila jejich dobrý prognostický potenciál, ale upozornila současně i na jejich přílišnou jednoduchost a „hrubé“, pouze 2-kategorizační třídící síto (52).

Skutečným přelomem ve stratifikaci MM bylo zavedení klinického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (20), rozdělujícího nemocné podle velikosti nádorové masy do 3 klinických stádií (st. I-III) a podle stavu renální funkce do 2 podstádií (podst. A a B). Účelnost a snadná praktická použitelnost s využitím ukazatelů běžně dostupného diagnostické-

Tab. 2. Přehled dosavadních stratifikačních systémů u mnohočetného myelomu

Medián celkového přežití (més.)

(cit.)	Rok	n	Prognostické faktory	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Durie, B.G.M. (20)	1975	71	Hb, S-Ca, RTG-obraz, S/U-MIG, S-kreat.	x	54	26	-
Merlini, G. (37)	1980	201	IgG/B-J: S-kreat., S-Ca, Pb(%); IgA: Hb, S-Ca, S-MIG	76	41	12	
MRC (36)	1980	485	PS, S-urea, Hb	76	50	9 (a)	
Greipp, P.R. (26)	1985	100	Morfologické typy My.bb.	*	35	10	
Bataille, R. (4)	1986	147	S-B ₂ M, S-albumin	55	19	4	
Simonsson, B. (50)	1988	121	S- B ₂ M, věk, S-TK	61	48	31	13
Greipp, P.R. (27)	1988	100	S- B ₂ M, H3-Th LI	48	29	12	
Corrado, C. (16)	1989	410	PS, S-kreat., Pb (%), Hb, věk	60	37	14	
Cavo, M. (13)	1989	163	D-S, Thrombocyty	84	46	11	
Durie, B.G.M. (21)	1990	547	věk, S- B ₂ M, S-albumin	x	29	13	
Cimino, G. (14)	1990	61	S- B ₂ M, S-sIL-2	x	36	12	
Dimopoulos, M.A. (18)	1991	391	S- B ₂ M, S-LDH	49	23	8	
Bataille, R. (5)	1992	162	S- B ₂ M, CRP	54	27	6	
Pasqualetti, P. (41)	1992	140	syntet. skóre plasmocytů (PCSS)	81	44	20	
Greipp, P.R. (29)	1993	107	S- B ₂ M, BrdUrd-LI (%)	71	40	17	
Merlini, G. (38)	1993	103	S- B ₂ M, S-AAT	123	40	30	
San Miguel, J.F. (48)	1995	120	věk, PS, S- B ₂ M, PI index	> 80	36	9	
Pasqualetti, P. (42)	1996	210	S- B ₂ M, BMPC %, Hb, osteolyt. léze, S-kreat., S-alb.	68	36	13	
Murakami, H. (39)	1999	292	S-albumin, S- B ₂ M, morfologie My.bb	44	22	16	
Grignani, G. (32)	1996	231	MRC, My.bb (% a morfologie), KR+PR/6 měs.	52	28	13	
Pulkki, K. (46)	1996	207	S- B ₂ M, S-sIL-6R	x	x	x	
Špička, I. (55)	2000	124	S- B ₂ M, S-albumin, Pyr/kreat	x	x	x	
Facon, T. (22)	2001	110	aberrace chrom. č. 13 (FISH), S- B ₂ M	111	47	25	
Facon, T. (23)	2001	248	S- B ₂ M U/CTX-C	x	x	25	
Drach, J. (19)	2001	57	S- B ₂ M, aberrace chrom. č. 13 event. 22 (FISH)	-	-	-	
Hussein, M. (35)	2001	1555	S- B ₂ M, S-albumin	55	42	25	18
Študla, V. ()	2002	237	S- B ₂ M, S-TK	x	24	11	

(a)- 2leté přežití, x – nedosaženo mediánu celkového přežití, KR – kompletní remise, PR – parciální remise, S-AAT- α 1-antitrypsin séra, Pyr-pyridinolin, H3-Th LI:H3-thymidin labeling index (autoradiografie), S-TK-thymidinkináza séra, U-CTX-C: C telopeptid α 1 řetězce v moči, PCSS-Plasma Cell Synthesis Score, S-sérum, U-moč, PS – „performance status“, D-S: stádia dle Durieho a Salmona, BMR- stádia dle British Medical Research Council, S-sIL-6R: solubilní receptor interleukinu-6 v séru, * medián celkového přežití společně pro nemocné se zralým, středně zralým a nezralým typem plasmocytů ve srovnání s typem plasmoblastickým

ho algoritmu choroby spolu s dobrou prognostickou významností způsobily, že se stal naprosto celosvětově standardně používaným systémem. Nicméně postupně odhalené nedostatky tj. nedostatečně vyhraněná a subjektivně ovlivnitelná kritéria hodnocení postižení skeletu, oddělení renální nedostatečnosti od tří klinických stádií s nerespektováním její časté počáteční reversibility, navíc i určitá „rigidita“ systému kdy kritérium úvodního postižení skeletu znemožňuje pružné podchycení výsledků úspěšné léčby s nemožností případného posunu do nižšího stádia nemoci, vedly k pokusům o vypracování nových stážovacích systémů. Jak patrně (tab. 2), některé následující stratifikační režimy např. MRC (British Medical Research Council (36)) a systém dle MWJ (Merlini-Waldenström-Jayakar (37)) vycházely z kritérií obdobného charakteru nezohledňujícími vnitřní biologické vlastnosti myelomové tkáně. Navzdory těmto výhradám byl opakovaně velmi dobře hodnocen stážovací systém dle MRC (4, 8, 10, 24, 25, 32, 33), nedoznal však přes svou jednoduchost a dobrou prognostickou predikci podstatnějšího rozšíření. Systém dle MWJ (37) nedoznal širšího uplatnění nejen pro svou komplikovanost, ale i nespolehlivost a některými dalšími studii nepotvrzený prognostický výpovědní potenciál (4,10,24,44,52) přestože některými autory byl hodnocen poměrně příznivě (32,33,56). I v rámci nynější studie byla v našich podmínkách a v souladu s dalšími autory (4,32,33,37, 52,56) ověřena praktická použitelnost a dobrá prognostická významnost klinického stážovacího systému dle D-S, a to zejména nejen jako důsledku dobře nastavených stážovacích kritérií, ale i jeho praktického osvojení s pochopením jeho podstaty. Při srovnání s naší předchozí studií, provedenou v roce 1985 došlo k oslabení předpovědní síly rozvinuté renální insuficience, projevuující se ztrátou prognostické významnosti a sblížením délky mediánů a křivek celkového přežití stádií III-A a III-B (M- 20 vs. 13 měs.), způsobené nepochybně pokroky v léčbě, včetně využití akutní a chronické hemodialyzační léčby. Neuspokojivé výsledky aplikace systému dle D-S v některých studiích (7, 10, 16, 44, 45, 49), jeho neschopnost hodnocení vývoje nemoci z hlediska plateau fáze, kinetiky relapsu a kvality remise (4), zejména ale postupně odhalování nových, významných PF vyjadřujících lépe vnitřní biologický charakter myelomových buněk a agresivitu nemoci včetně reakce organismu na přítomnost nádorového procesu vedly v průběhu posledních 15 let k sestavení dalších více nežli 20 stratifikačních systémů (tab. 2). Jak vyplývá z vyhotoveného přehledu, stala se prakticky univerzálním kritériem hladina S-B₂M v kombinaci s některými dalšími PF, které v rámci multivariační analýzy osvědčily vysoký a na S-B₂M nezávislý prognostický význam. Mezi stratifikační kritéria byly zařazeny ukazatele mající vztah k proliferaci myelomových buněk („labeling index“, hladina thymidinkinázy séra, morfologické znaky myelomových plazmocytů), chromozomální aberace odhalené metodou FISH zejména chromozomu č. 13 event. 22, některé biochemické odchylky (např. hladina S-albuminu a S-LDH) včetně hladin cytokinů (sIL₂, sIL-6, sIL-6R) a některých reaktantů akutní fáze (např. CRP a α₁-antitrypsin) v séru, ukazatele kostní resorpce (pyridinolin, C-telopeptid α₁-řetězce) a faktory vyjadřující reakci organismu na přítomnost myelomu („performance status“, S-LDH a ukazatele kostního metabolismu) i citlivost nádorové tkáně k chemoterapii (tab. 2). Oprávněnost snah o inovaci standardních stážovacích systémů vyplývá i z okolnosti, že použití některých nových PF umožňuje další podrozdělení nemocných do odlišných prognostických skupin i v rámci konvenčně sestavených stádií nemoci (např. stádií I-III dle D-S (48)).

Z dalších aktuálně vyhodnocených stážovacích systémů se ukázaly ve velmi dobrém světle obě schémata založená na hodnocení pouze 2 ukazatelů, a to hladin S-B₂M a S-albuminu tj. systém dle Batailleho (4) a recentní systém dle Husseina (35),

rozdělující nemocné z prognostického hlediska ještě výrazněji nežli v případě systému dle D-S (tab. 1). Velmi příznivě vyznělo, a to zejména s ohledem na průběh křivek celkového přežití, hodnocení skórovacího systému dle San Miguela (48), zahrnujícího vedle víceméně konvenčních kritérií i hodnocení proliferací aktivity myelomových plazmocytů s pomocí PI/CD₁₃₈ proliferacího indexu. Prozatím omezený počet nemocných a pouze 5-letý odstup od zahájení studie nám ale znemožnily konečnou statistickou analýzu a určení mediánu přežití i v 1. stádiu nemoci. Stratifikační systém dle GATLA (16) se neukázal pro praktické použití vhodný, neboť přes zařazení 5 kritérií vedl k rozlišení pouze nemocných s velmi dobrou a velmi nepříznivou prognózou a nedoznal proto praktického rozšíření. Rovněž systém dle Pulkkiho (46) nenašel při aplikaci na náš soubor nemocných kladné prognostické zázemy a jeví se proto pro potřeby klinické praxe nevhodný. Z naší studie vyplynulo, že nemocní, zařazení s pomocí stážovacího systému dle Batailleho, Husseina, především ale San Miguela a námi sestaveného systému do 3. stádia vyznačujícího se při použití konvenční terapie mimořádně krátkým mediánem přežití (11-13 měs.), by neměli být léčeni pouze standardně dávkovanou chemoterapií, ale vysokodávkovanou chemoterapií (HD-„high dose“ terapie) s transplantací autologních krevetvorných buněk (ASCT – „autologous stem cell transplantation“), případně i intenzivní konzolidační léčbou (27,30,39).

Závěry

Z předložené studie vyplynulo, že v rámci konvenční chemoterapie lze prozatím i nadále používat, a to i vzhledem k mnohaleté tradici systém dle D-S, případně stratifikaci dle Batailleho nebo Husseina. Na pracovištích s dostupností vyšetřování PI/CD138 indexu myelomových plazmocytů a to především u nemocných léčených HD-terapií s transplantací ASCT, by měl být více nežli doposud ověřen interpretační a prognostický potenciál stážovacího systému dle San Miguela a při nedostupnosti tohoto ukazatele námi sestavený systém zahrnující namísto PI/CD138 vyšetření všeobecně metodicky dostupné hladiny S-TK.

Je ale nasnadě, že dosažené pokroky v léčbě MM a odhalení dalších PF, majících vztah nejen k agresivitě myelomového klonu a jeho citlivosti k léčbě, ale i k vlastnostem mikroprostředí kostní dřeně, vyžadují obdobně jako u ostatních hematologických neoplázií sestavení všeobecně akceptovatelného mezinárodního prognostického indexu (IPI – „International Prognostic Index“), odlišného pro nemocné léčené KT a HD-terapií s ASCT (31). Takto sestavený IPI by neměl postrádat schopnost predikce léčebné odezvy a měl by především napomáhat individuálnímu výběru vhodných nemocných pro agresivní HD-terapii s ASCT. Z dosavadních stratifikačních systémů pouze skórovací systém dle Grignaniho (32) zohledňuje m.j. citlivost nemoci k indukční terapii, tj. nejzávažnějšího prediktoru přežití u MM (6,8,9,10). Je potěšující, že tohoto nanejvýš aktuálního úkolu se ujala „Myeloma Prognostic Index Group“, sestavená v roce 2000 pod patronací ECOG, která si předsevzala vedle sestavení IPI i vytvoření jednotných kritérií pro diagnostiku MM, hodnocení výsledků léčby a sestavení kritérií nemocných vyžadujících v úvodu spíše biologickou nežli intenzivní chemoterapii (31). Teprve takto pojatý, celosvětově akceptovaný systém povede k usnadnění nejen každodenní praktické činnosti, ale i organizaci široce pojatých mezinárodních studií se snadnější porovnatelností výsledků dosažených na různých pracovištích.

Vypracováno s podporou grantu IGA MZ ČR č. NC 6212-3/2000

Prof. MUDr. Vlastimil, Ščudla, CSc., III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Literatura

1. Bartl, R., Frisch, B., Fatek-Moghadam, A. et al.: Histologic classification and staging in multiple myeloma. *Amer J Clin Pathol*,87,1987,342-355.
2. Bartl, R., Frisch, B., Diem, H. et al.: Histologic, biochemical and clinical parameters for monitoring multiple myeloma. *Cancer*,68,1991,2241-2250.
3. Bataille, R., Grenier, J., Sany, J.: Beta₂-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment - A prospective study of 160 patients. *Blood*,63,1984,468-476.
4. Bataille, R., Durie, B.G.M., Grenier, J. et al.: Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol*,4,1986,80-87.
5. Bataille, R., Boccadoro, M., Klein, B. et al.: C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*,80,1992,733-737.
6. Bensinger, W.I., Rowley, S.D., Demirev, T. et al.: High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*,14,1996,1447-1456.
7. Bergsagel, D.E., Bailey, A.J., Langley, G.R. et al.: The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *New Engl J Med*,301,1979,743-748.
8. Bettini, R., Tonolini, M., Bernasconi, M.: Multiple myeloma index: verification of a new prognostic approach with evaluation of treatment response. *Haematologica*,83,1998,707-713.
9. Björkstam, B., Goldstone, A.M., Ljungman, P. et al.: Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an EBMT registry study. European Group for Bone Marrow registry study. European Group for Bone Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma*,15,1994,265-272.
10. Bladé, J., Rozman, C., Cervantes, F. et al.: A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters. *Brit J Haematol*,72,1989,507-511.
11. Boccadoro, M., Pileri, A.: Prognostic factors in multiple myeloma. s.251-270. In: Malpas, J.S., Bergsagel, D.E., Kyle, R.A.: *Myeloma. Biology and management*. Oxford Medical Publication, Oxford 1995, s.581.
12. Carbone, P., Keelerhouse, L.E., Gehan, E.: Plasmacytic myeloma. A study of relationship of survival to various clinical manifestation and anomalous protein type in 112 patients. *Amer J Med*,42,1967,937-948.
13. Cavo, M., Galièni, P., Grimaldi, M. et al.: Improvement of Durie-Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: A multivariate regression analysis of 163 treated patients. *Eur J Haematol*,43,1989,Suppl.51,99-104.
14. Cimino, G., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: High serum IL-2 levels are predictive of prolonged survival in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,75,1990,373-377.
15. Cohen, J.H., Silberman, R.R., Larsen, W.E. et al.: Combination chemotherapy with intermittent 1,3-Bis(2-chlorethyl) 1-nitrosourea (BCNU), cyclophosphamide and prednisone for multiple myeloma. *Blood*,54,1979,824-836.
16. Corrado, C., Santorelli, M.T., Pavlovsky, S. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma: definition of risk groups in 410 previously untreated patients: A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda study. *J Clin Oncol*,7,1989,1839-1844.
17. Costa, G., Engle, R.L., Schilling, A. et al.: Melphalan and prednisone: An effective combination for the treatment of multiple myeloma. *Amer J Med*,54,1973,589-599.
18. Dimopoulos, M.A., Barlogie, B., Smith, T.L. et al.: High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Int Med*,115, 1991,931-935.
19. Drach, J., Ackermann, J., Kaufmann, H. et al.: Molecular cytogenetics and clinical outcome in multiple myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s.15-16.
20. Durie, B.G.M., Salmon, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*,36, 1975,842-854.
21. Durie, B.G.M., Stock-Novack, D., Salmon, S.E. et al.: Prognostic value of pretreatment serum β_2 -microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*,75,1990, 823-830.
22. 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*,97,2000,1566-1571.
23. Facon, T., Brazier, M., Faucompré, J.L. et al.: Evaluation of urinary markers for bone resorption (Dpd, CTX, NTX) in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s.103-104.
24. Gassmann, W., Pralle, H., Haferlach, T. et al.: Staging systems for multiple myeloma: a comparison. *Brit J Haematol*,59,1985,703-711.
25. Gobbi, P.G., Bertolini, D., Grignani, G. et al.: A plea to overcome the concept of „staging“ and related inadequacy in multiple myeloma. *Eur J Haematol*,46,1991,177-181.
26. Greipp, P.R., Raymond, N.M., Kyle, R.A. et al.: Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood*,65,1985,305-310.
27. Greipp, P.R., Katzmann, J.A., O'Fallon, W.M. et al.: Value of β_2 microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood*,72,1988,219-223.
28. Greipp, P.R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin Hematol*, 29,1992,Supp.2,24-45.
29. Greipp, P.R., Lust, J.A., O'Fallon, W.M. et al.: Plasma cell labeling index and β_2 microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*,81,1993,3382-3387.
30. Greipp, P.R., Kyle, R.A.: Staging, kinetics, and prognosis of multiple myeloma. s.537-559. In: Wiernick, P. et al.: *Neoplastic diseases of the blood*, 3rd Edit., Churchill-Livingstone, New York 1996.
31. Greipp, P.R., San Miguel, J., Myeloma Prognostic Index Working Group: Progress towards an International prognostic index for multiple myeloma. In: VIIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s. 58.
32. Grignani, G., Gobbi, P.G., Formisano, R. et al.: A prognostic index for multiple myeloma. *Brit J Cancer*,73,1996,1101-1107.
33. Hansen, O.P., Galton, D.A.G.: Classification and prognostic variables in myelomatosis. *Scand J Haematol*,35,1985,10-19.
34. Harley, J.B., Pojak, T.F., MacIntyre, O.R. et al.: Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined triple-alkylating agent therapy: A study of the CALGB. *Blood*,54,1979,13-21.
35. Hussein, M., Jacobson, J., Crowley, J. et al.: New staging system for multiple myeloma: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. VIIth International Myeloma Workshop, Banff 2001, Abstr. s. 209.
36. Medical Research Council's Working party on leukemia in adults. *Brit J Cancer*,42, 1980,831-840.
37. Merlini, G., Waldenström, J.G., Jayakar, S.D.: A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. *Blood*,55,1980,1011-1019.
38. Merlini, G., Perfetti, V., Gobbi, P.G. et al.: Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,83,1993,595-601.
39. Murakami, H., Kawada, T., Saitoh, T. et al.: A staging system for multiple myeloma based on the morphology of myeloma cells. *Eur J Haematol*,62,1999,63-67.
40. Österborg, A., Mellstedt, M.: Clinical features and staging. s. 98-107. In: Gahrton, G., Durie, B.G.M.: *Multiple myeloma*. 1.ed., Arnold, London 1996, s.219.
41. Pasqualetti, P., Collacciani, A., Colantonio, D. et al.: Prognostic value of the plasma cell synthesis score in multiple myeloma. *Acta Haematol*,67,1992,58-62.
42. Pasqualetti, P., Collacciani, A., Maccarone, C. et al.: Prognostic factors in multiple myeloma: selection using cox's proportional hazard model. *Biomed Pharmacotherapy*,50, 1996,29-35.
43. Peest, D., Coldewey, R., Deicker, H. et al.: Prognostic values of clinical, laboratory, and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. *Eur J Cancer*,29A,1993,978-985.
44. Pesce, A., Cassuto, J.P., Crisot, C. et al.: Etude comparée de deux classifications pronostiques du myélome et recherche d'une corrélation entre la plasmocytose m_duallair initiales et le pronostic. *Nouv Revue Franc d'Hématol*,25,1983,311-317.
45. Penneç, Y., Mottier, D., Youinou, P. et al.: Critical study of staging in multiple myeloma. *Scand J Haematol*,30,1983,183-190.
46. Pulkki, K., Pelliniemi, T.T., Rajamäki, A. et al.: Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. *Brit J Haematol*,92,1996,370-374.
47. Sakalová, A. et al.: *Generalizovaný plazmocytóm*. I. vyd., Veda, Bratislava 1983, s.231.
48. San Miguel, J.F., Garcia-Sanz, R., González, M. et al.: A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood*,85,1995,448-455.
49. Santoro, A., Schieppati, G., Franchi, F. et al.: Clinical staging and therapeutic results in multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol*,19,1983,1353-1359.
50. Simmonson, B., Källander, C.F.R., Brenning, G. et al.: Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Brit J Haematol*,69,1988,47-53.
51. Schambeck, Ch.M., Bartl, R., Höchtlen-Volemar, W. et al.: Characterization of myeloma cells by means of labeling index, bone marrow histology, and serum β_2 -microglobulin. *Amer J Clin Pathol*,106,1996,64-68.
52. Šudla, V., Indrák, K.: Prognostic significance of stratification systems in multiple myeloma. I. Risk categories (good and poor risk), s.469-479. II. Clinical staging systems. *Neoplasma*,32,1985,481-493.
53. Šudla, V., Budíková, M., Fischerová, E. et al.: Stratification of multiple myeloma according to serum beta₂-microglobulin and serum albumin levels. *Acta Univ Palacki Olomuc*,130,1991,201-212.
54. Šudla, V., Bačovský, J.: Prognostické faktory u mnohočetného myelomu, s.157-173. In: Adam, Z., Hájek, F., Mayer, J. et al.: *Mnohočetný myelom a ďalší monoklonální gamapatie*. I. vyd., Masarykova univerzita, Brno 1999, s.370.
55. Špička, I., Cieslar, P., Procházka, B. et al.: Prognostické faktory a markeru aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes*,139,2000,208-212.
56. Vercelli, D., Cozzolino, F., DiGiuglielmo, R.: A comparison of two staging systems for myeloma. *Nouv Rev Fr Hematol*,23,1981,107-110.

LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ PERIFERNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK A NÁSLEDUJÍCÍ UDRŽOVACÍ LÉČBOU INTERFERONEM ALFA NEBO INTERFERONEM ALFA A DEXAMETAZONEM RANDOMIZOVANÁ STUDIE „4W“ ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY

TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA WITH HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY WITH INTERFERON ALPHA OR BY SEQUENTIAL MAINTENANCE THERAPY WITH INTERFERON ALPHA AND DEXAMETAZONE RANDOMIZED TRIAL „4W“ OF CZECH MYELOMA GROUP

¹HÁJEK R., ¹KREJČÍ M., ²ŠCUDLA V., ²BAČOVSKÝ J., ²VYTRÁSOVÁ M., ³FABER E., ³PAPAJÍK T., ⁴SCHÜTZOVÁ M., ⁴KOZA V., ⁵SUMNÁ E., ⁵KUČA B., ⁶FRANĀKOVÁ H., ⁷LEHANKA F., ⁷ŠTĚPÁNKOVÁ H., ⁸GUMULEC J., ⁹ŠTAVAROVÁ Y., ¹⁰REZEK Z., ¹¹PRASKA P., ¹²CAHOVÁ S., ¹³VRÁNOVÁ M., ¹⁴VEPŘEK K., ¹⁵TRÁSOŇ T., ¹⁶KESSLER P., ¹⁷POZDĚNOVÁ V., ¹⁸WALTEROVÁ L., ¹⁹ŠTEFÁNEK I., ¹⁹MATUSAŠKA M., ²⁰KRALOVÁ E., ²⁰DASTYCH M., ²¹HEINZOVÁ V., ²²MELUZÍNOVÁ I., ²³TÓTHOVÁ E., ²³ŠTECOVÁ N., ²⁴NOVOSADSKÁ L., ²⁵HAUSDORF P., ²⁶LENÍČKOVÁ S., ²⁷SEIFERTOVÁ N., ¹BENČÍKOVÁ V., ¹VOSTREJŠOVÁ S., ¹MAYER J., ¹VORLÍČEK J., ¹ADAM Z.

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVISŤE BOHUNICE

² III. INTERNÍ KLINIKA FN OLOMOUC

³ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC

⁴ HEMATOLOGICKÉ ODD. FN PLZEŇ

⁵ ÚSTAV KLINICKÉ HEMATOLOGIE OSTRAVA

⁶ HEMATOLOGICKÉ ODD. NEMOCNICE TŘEBÍČ

⁷ ODD. RADIAČNÍ ONKOLOGIE NSP HAVLÍČKŮV BROD

⁸ HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE NOVÝ JIČÍN

⁹ ODD. HEMATOLOGIE NSP ZLÍN

¹⁰ ODD. ONKOLOGIE NSP UHERSKÉ HRADIŠŤE

¹¹ ORTOPEDIČKÉ ODD. NSP PROSTĚJOV

¹² ODD. ONKOLOGIE NEMOCNICE JIHLAVA

¹³ ODD. KLINICKÉ HEMATOLOGIE MĚSTSKÉ NEMOCNICE

OSTRAVA - FIFEJDY

¹⁴ ODD. KLINICKÉ ONKOLOGIE NSP ŠUMPERK

¹⁵ ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE NSP KROMĚŘÍŽ

¹⁶ HTO NSP PELHŘIMOV

¹⁷ INTERNÍ ODD. NEMOCNICE TIŠNOV

¹⁸ TRANSFÚZNÍ ODD. NSP MLADÁ BOLESLAV

¹⁹ RADIOTERAPEUTICKÁ KLINIKA FN SP OSTRAVA-PORUBA

²⁰ ODDĚLENÍ KLINICKÉ BIOCHEMIE FN BRNO, PRACOVISŤE

BOHUNICE

²¹ HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE STÁTNÍ SLEZSKÉ NEMOCNICE

V OPAVĚ

²² TRANSFÚZNÍ ODDĚLENÍ NEMOCNICE BOSKOVICE

²³ KLINIKA HEMATOLOGIE, FN SP KOŠICE

²⁴ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, NSP HAVÍŘOV

²⁵ INTERNÍ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE ČESKÝ KRUMLOV

²⁶ HTO, NEMOCNICE LITOMYŠL

²⁷ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

Souhrn: Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (PBSCT) je účinnější než standardní chemoterapie u nemocných s mnohočetným myelomem a vede k vyššímu počtu léčebných odpovědí a k prodloužení doby do relapsu onemocnění i k prodloužení celkového přežití. Optimální udržovací léčba po PBSCT není zcela jasná. Cílem práce bylo zhodnotit a srovnat udržovací léčbu samotným interferonem alfa (IFN) a udržovací léčbu IFN střídavě s dexametazonem po autologní transplantaci u nemocných s MM. Celkem 212 dříve neléčených pacientů s MM bylo zařazeno do studie 4W od roku 1996 do 31.8.2002. Nemocní byli léčeni 4 cykly chemoterapie VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametazon), následovala mobilizace periferních krvetvorných buněk (PBSC) režimem cyklofosfamid 5g/m² + G-CSF 10 µg/kg. Jako přípravný předtransplantační režim byl použit melfalan 200 mg/m² pro první i druhou transplantaci. Druhá transplantace byla indikována pouze u nemocných, kteří nedosáhli dobré léčebné odpovědi po první transplantaci (redukce paraproteinu (MIG) o více než 75 %). Po transplantaci byli pacienti randomizováni do 2 ramen udržovací léčby: IFN 3 x 3 mil.j. s. c. týdně nebo IFN ve stejné dávce střídavě s dexametazonem (=40 mg v dnech 1-4, 10-13, 20-23). Byla zhodnocena data celkem 151 randomizovaných pacientů k 31.8.2001. Měsíc po transplantaci dosáhlo 6 % pacientů kompletní remise (vyžadována i negativní imunofixace), 58 % remise (poklesu MIG o více než 75%), 24 % partiální remise (redukce paraproteinu o více než 50%). Peritransplantační mortalita do dne +100 byla 2,35 %. Všechny 151 randomizovaných pacientů obdrželo udržovací terapii, 77 nemocných bylo zařazeno do ramene IFN a 74 pacientů do ramene IFN/DEX. Medián doby do relapsu onemocnění (EFS) pro všech 151 pacientů byl 36 měsíců, medián celkového přežití (OS) nebylo dosud dosaženo. V této interní analýze křivky EFS a OS nevykazují statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami udržovací léčby IFN a IFN/DEX (p = 0,593 pro EFS, p = 0,316 pro OS). K definitivnímu zhodnocení účinnosti obou typů udržovací léčby po autologní transplantaci je zapotřebí delší sledování souboru nemocných.

Klíčová slova: myelom, autologní transplantace, interferon alfa, randomizovaná studie

Summary: High-dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior than conventional therapy in response rates as well as in prolongation of event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in multiple myeloma (MM). Optimal maintenance therapy after ASCT is unclear. In order to assess the role of interferon alpha (IFN) and IFN plus dexamethasone (IFN/DEX) as the maintenance therapy after ASCT, 212 previously untreated patients with multiple myeloma (MM) were enrolled to trial 4W from 1996 to 2002. Patients received primary therapy with four cycles of VAD regimen (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) followed by mobilization with cyclophosphamide 5g/m² and G-CSF 10 µg/kg. A conditioning regimen with melphalan 200mg/m² was used for first and second transplantation. The later was indicated only in patients who did not achieve a good remission (>75% reduction of M-component). After transplantation patients were randomized to two arms of maintenance therapy: IFN 3 x 106 units three times weekly s.c. or the same dose of IFN in alternating cycles with dexamethasone 40 mg in days 1-4, 10-13, 20-23. Data of 151 randomized patients to 31st August 2001 were evaluated in this analysis. One month after transplantation 6 % of patients achieved complete remission (M-component 0% and negative immunofixation), 58 % remission (<75 % reduction of starting level of M-component), 24 % partial remission (<50 % reduction of M-component). Transplant related mortality at day +100 was 2.35 %. All 151 randomized patients received the maintenance therapy, 77 patients in the IFN arm and 74 patients in the IFN/DEX arm. Median of EFS for all 151 patients was 36 months and median of OS was not yet achieved. In this interim analysis, the OS and EFS curves have shown no significant differences between the IFN and IFN/DEX groups (p = 0.593 for EFS; p = 0.316 for OS). Longer follow-up is required to receive final results comparing efficacy of the two types of maintenance therapy after autologous transplantation.

Key words: myeloma, autologous transplantation, interferon alpha, randomized trial

1. Úvod

V roce 1996 byla založena Česká myelomová skupina a lékaři z Interní hematologické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně spolu s lékaři III. interní kliniky FN v Olomouci zahájili multicentrickou studii nazvanou 4W, ke které se postupně přidala další dvě transplantační centra (Plzeň

a Košice) a celkem 30 dalších center v České republice. Studie si kladla dva cíle: (1) poskytnout optimální vysokodávkovanou chemoterapii co největšímu počtu pacientů s mnohočetným myelomem; (2) hledat účinnější udržovací léčbu s důrazem na kvalitu života. První část léčebného protokolu, od výběru pacientů až po transplantační léčbu, používala postu-

Tabulka 1: Schéma studie 4W.

LÉČBA	
INDUKČNÍ	režim VAD 4x 4 týdny
STIMULAČNÍ	Cyklofosfamid 50 mg/m ² 1 + 10 µg/kg G-CSF ode dne +21
TRANSPLANTAČNÍ	Melfalan 200 mg/m ² (+ 5 µg/kg G-CSF, GM-CSF ode dne +1)
UDRŽOVACÍ (randomizace)	Interferon alfa Interferon alfa/dexametazon

py, které jsou celosvětově považovány za nevhodnější. Ve fázi udržovací léčby je srovnávána standardní léčba interferonem s cyklickou aplikací interferonu a dexametazonu. Léčebné schéma studie 4W je uvedeno v tabulce 1.

Do studie 4W byli přijímáni nemocní až do 15.3.2002, kdy byl náběr pacientů do studie ukončen. Trvání studie zatím dovoluje hodnotit léčbu z hlediska doby do relapsu onemocnění, na hodnocení celkové délky přežití nutno ještě nejméně dva roky počkat. Celkem bylo zařazeno do studie více než 246 nemocných a do experimentálních ramen studie bylo randomizováno kolem 180 pacientů. Studie počtem nemocných představuje menší světovou studii. Každým rokem k 31. srpnu je prováděna statistická analýza výsledků. Níže prezentované výsledky jsou platné k 31.8.2001, kdy byl počet zařazených nemocných 212 a počet randomizovaných nemocných 151. Rozdíl mezi jednotlivými typy udržovací léčby se doposud prokázat nepodařilo. Cílem následujícího textu je podat zprávu o výsledcích jednotlivých fází léčby, o jejich toleranci, účinnosti a také požádat další lékaře o spolupráci, a to na nové studii CMG 2002, která bude podrobněji rozebrána v jiném sdělení.

2. Soubor pacientů a metody

2.1. Podmínky pro zařazení pacientů do klinické studie 4W

Do studie byli přijímáni pacienti ve věku mezi 18 až 65 lety s nově diagnostikovaným (dříve neléčeným) mnohočetným myelomem, splňující kritéria diagnózy dle Durieho a Salmona (8). Do studie bylo možno zařadit i pacienty, kteří dostali 1 až 4 cykly chemoterapie s alkylačním cytostatikem v krátké době před zařazením studie. Nemocní museli být ve fázi, kdy jednoznačně vyžadovali léčbu, tedy ve II. nebo III. klinickém stadiu. V prvním klinickém stadiu šlo léčbu zahájit jen u pacientů s pravděpodobností časně progresse dle Facona (9). Ze studie byli vyloučeni pacienti s další závažnou a nezládnutelnou nemocí, která by zvyšovala riziko transplantace (např. exacerbující chronická bronchitida, pyelonefritida, špatně kompenzovaný diabetes mellitus, psychiatrické onemocnění). Vylučovacími kritérii byly dále závažná srdeční slabost, odpovídající stupni NYHA III a IV (klidová dušnost nebo dušnost při malé námaze), ejekční frakce pod 50 % a závažné plicní onemocnění s ventilačními parametry pod 50 % náležité hodnoty.

2.2. Soubor pacientů zařazených do klinické studie 4W do 31. 8. 2001

Ke dni 31.8.2001 bylo do studie 4W přijato celkem 212 nemocných, 151 pacientů bylo randomizováno. Jejich základní údaje jsou uvedeny v tabulce 2. Celkem 11 nemocných podstoupilo pro nedostatečný účinek druhou transplantaci. Medián sledování souboru je 32 měsíců. Medián věku byl 53.0 let (roz-

Tabulka 2: Klinická studie 4W - charakteristika souboru pacientů.

	IFN	IFN / DEX	Udržovací
Vše pacienti	77	74	
Sex			
Muži	44	48	
Ženy	33	26	
Typ paraproteinu			
IgG	77%	67%	
IgA	1%	1%	
IgD	1%	1%	
Bence Jones	17%	10%	
Stadium			
I	3	3	
II	17	5	0,05
III	65	62	
Udržovací léčba po analýze			
IFN	11	75	0,012
IFN / DEX	27	12	

Vysvětlivky: IFN - rameno udržovací léčby interferon
 IFN / DEX - rameno udržovací léčby střídavě interferon a dexametazon
 VAD - vinkristin, doxorubicin, dexametazon
 R - redukce paraproteinu

pytl 32-65). V souboru je 59 žen a 92 mužů. Podle stážovacího systému Durie-Salmon, 11 % nemocných vstupovalo do studie se stádiem I, 22 % se stádiem II a 67 % se stádiem III. Podle typu paraproteinu 22% nemocných mělo typ IgA, 66 % typ IgG, 1,3 % typ IgD a 11 % Bence Jonesův typ myelomu.

2.3. Terapie

Léčba měla 4 fáze (tabulka 1): 1. Indukční chemoterapie VAD, 2. Stimulační chemoterapie se sběrem kmenových buněk krvetvorby, 3. Jeden cyklus vysokodávkované chemoterapie s podporou transplantace autologních kmenových buněk, v případě nedostatečné léčebné odpovědi následuje druhý cyklus, 4. Udržovací léčba po dobu remise. Léčebné schéma již bylo několikrát publikováno (1, 2, 12). Zde je podrobně uveden jen popis transplantační části a udržovací léčby.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk: pacienti dostali vysokodávkovanou chemoterapii 4 týdny po stimulační dávce cyklofosfamidu. Melfalan byl podáván v jednorázové rychlé infuzi v dávce 200 mg/m². Rozmražené kmenové buňky (transplantát) dostal pacient formou nitrožilní infuze 24 hodin po dokapání melfalanu. Pokud by hrozilo nedodržení minimálního intervalu 24 hodin, byl podán transplantát další den, tedy mezi 24. až 48. hodinou po ukončení melfalanu. Leukocytární růstový faktor (dříve G-CSF, později GM-CSF) byl aplikován v dávce 5 µg/kg od 7. dne po transplantaci až do vzestupu počtu leukocytů nad 5 x 10⁹/l. V případě druhé transplantace se používala stejná dávka melfalanu, ale pacienti dostávali navíc po 5 dní 1 500 mg metylprednisolonu v infuzích.

Udržovací léčba: udržovací léčba začínala měsíc po dosažení dolního limitu obnovy krvetvorby, za což považujeme počet leukocytů větší či roven 3,5 x 10⁹/l, nebo počet granulocytů roven či větší 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytů větší či roven 100 x 10⁹/l. Udržovací léčbu zpočátku dostali všichni pacienti neohledě na léčebnou odpověď v prvním měsíci po transplantaci. Definitivně byla účinnost transplantace vyhodnocena až v šestém měsíci od aplikace melfalanu, vzhledem k popisovanému pozdnímu poklesu monoklonálního imunoglobulinu po transplantaci u některých pacientů. V udržovací léčbě pak pokračovali jen pacienti v remisi (s poklesem M-Ig v séru o 75 % a větším a s poklesem M-Ig v moči o 90 % a větším). Udržovací léčba byla plánována po dobu 48 měsíců nebo do známek relapsu nemoci. Pacientům, kteří nesplnili v šestém měsíci po transplantaci kritéria remise, byla nabízena další vysokodávkovaná chemoterapie. Při výrazně nedostatečné léčebné odpovědi po první transplantační nebo při progresi byl

podán druhý cyklus vysokodávkované chemoterapie dříve než po šesti měsících.

Randomizace v době nasazení interferonu alfa rozdělila nemocné do dvou skupin. Pro potřebu studie bylo upraveno randomizační schéma tak, aby odpovídalo současným světovým nárokům na randomizaci nemocných v podobné studii. Původní prostá randomizace typu první-druhý-první-druhý byla nahrazena stratifikací nemocných (tři stratifikační parametry: věk ≤ 50 let, 51-59 let, ≥ 60 let, stádium onemocnění I, II, III, reakce na léčbu VAD s rozdělením na nemocné s léčebnou odpovědí $\geq 75\%$ a $\leq 75\%$ po indukční léčbu VAD). Bylo vytvořeno celkem 18 podskupin nemocných s následnou blokovanou randomizací po 4 nemocných v každé podskupině.

První skupina (I) dostávala trvale interferon alfa (Intron-A) v monoterapii v dávce 3 miliony jednotek s.c. třikrát týdně. Druhá skupina (ID) měla kombinovanou udržovací léčbu: interferon alfa 3 miliony jednotek třikrát týdně po tři měsíce, pak 4 týdny pauzu, následoval dexametazon 40 mg 1. až 4., 10 až 13. a 20. až 23. den. Po posledním dexametazonu je opět 4 týdny pauza, a pak se znovu podává interferon alfa po tři měsíce. Toto schéma - střídání interferonu a dexametazonu - se stále opakuje. V případě, že interferon alfa vyvolal závažné nežádoucí účinky, trvající déle než 2 týdny, došlo k redukci dávky nebo se intervaly mezi aplikacemi prodloužily. Další indikací ke snížení dávky interferonu alfa byl pokles počtu trombocytů pod $75 \times 10^9/l$.

Podpírná léčba: Osteolytická aktivita nemoci (difúzní osteoporóza zjištěna kostní densitometrií, nebo přítomnost osteolytických ložisek) byla indikací k trvalému podávání clodronatu perorálně, minimálně 1600 mg denně, nebo nitrožilně 900 mg (3 ampulky) v pomalé čtyřhodinové infuzi ve 14 denních intervalech. Nitrožilní forma byla preferována v případě závažných problémů anebo byl-li žádoucí rychlý nástup účinku. Osteolytická ložiska v páteři a nosném skeletu byla ozařována nejlépe až po sběru kmenových hemopoetických buněk, ale před provedením transplantace.

2.4. Definice léčebných odpovědí

Klinická studie 4W používala při vstupu definice léčebných odpovědí dle SWOG (South-West Oncology Group) v kombinaci s protokolem z Heidelbergu. Po zveřejnění kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi a progresu onemocnění na základě dohody pracovních skupin předních světových registrů (EBMT, IBMTR, ABMTR) jsme všechna kritéria upravili tak, aby odpovídala současným světově uznávaným kritériím (7). Současně došlo k přehodnocení vysokého počtu kompletních remisí dosažených po indukční léčbě, protože definice kompletní remise vyžaduje negativní imunofixaci a nestačí jen kvantitativní nulový nález. Pro přesné zařazení pacientů do jednotlivých kategorií léčebných odpovědí je třeba, aby podmínky byly splněny při opakovaných dvou nebo více vyšetřeních provedených v intervalu nejméně 6 týdnů, což v klinické praxi splňují dvě kontrolní vyšetření s pauzou dvou měsíců. Rozdílností v našich kritériích hodnocení léčebné odpovědi zůstává především definice REMISE onemocnění (75 percentil), který nám slouží k indikaci druhé autologní transplantaci do 6 měsíců od provedení první a definování skupiny nemocných, u kterých považujeme podávání IFN za smysluplné.

Kompletní remise

V séru a v moči není přítomen monoklonální imunoglobulin (M-Ig) a imunofixace je negativní dvakrát za sebou s odstupem 6 týdnů. V kostní dřeni je do 3 % plazmocytů, fyziologické morfologie. Pacient není anemický. Nedochází k progresi osteolytických ložisek.

Remise

Pokles koncentrace M-Ig v séru na hodnotu rovnou či menší 25 % výchozí koncentrace (tedy redukce o 75 % a více). V pří-

padě myelomu lehkých řetězců pokles koncentrace M-Ig v moči na hodnotu rovnou či nižší než 10 % výchozí koncentrace. Koncentrace M-Ig v moči však musí být každopádně nižší než 0,200 g/24 hod. V kostní dřeni musí poklesnout počet myelomových buněk na hodnotu menší či rovnu 50 % výchozí hodnoty.

Parciální remise

Pokles koncentrace M-Ig v séru na hodnoty vyšší než 25 % a nižší či rovnu 50 % výchozí hodnoty. To znamená, že koncentrace M-Ig se sníží méně než o 75 %, ale minimálně o 50 %. Pokles koncentrace M-Ig v moči na hodnotu rovnou či nižší než 50 % výchozí hodnoty. Pokles počtu myelomových buněk v kostní dřeni alespoň o 25 %.

Stabilizace nemoci

Pokles koncentrace M-Ig v séru nebo v moči o 25-49 %. Žádné nové klinické projevy.

Žádná léčebná odpověď

Oscilace koncentrace M-Ig kolem výchozí hodnoty v rozmezí menším o 25 % výchozí hodnoty.

Progrese

(Progrese nemoci znamená zvyšování aktivity nemoci, aniž by bylo dosaženo jakékoliv dočasné léčebné odpovědi) Vzestup koncentrace M-Ig v séru či v moči o 25 % předléčebné hodnoty nebo jiné projevy vzestupu aktivity nemoci - například vznik hyperkalcémie nebo nových osteolytických ložisek.

Relaps

(Relaps nemoci znamená obnovení aktivity nemoci po předchozí léčebné odpovědi) Relaps diagnostikujeme, jakmile je opakovaně v odstupu dvou měsíců splněno jedno z následujících kritérií: U pacientů v kompletní remisi, tedy v případě totálního vymizení M-Ig je jeho znovuobjevení v séru či moči v biochemicky kvantitativně stanovitelném množství hodnoceno jako relaps. U všech ostatních pacientů jde o relaps v případě že:

1. Koncentrace M-Ig v séru se zvýší o 100 % proti nejnižší dosažené koncentraci (neboli se zdvojnásobí), přičemž musí dojít k vzestupu nejméně o 5 g/l.
2. Aktuální koncentrace M-Ig v séru se zvýší proti nejnižší dosažené hodnotě M-Ig o 25 a více % výchozí hodnoty M-Ig před terapií (opět nejméně o 5 g/l).
3. Koncentrace lehkých řetězců v moči se zvýší alespoň o 100 % proti nejnižší hodnotě, nebo o 25 % předléčebné hodnoty. Absolutně musí dojít k vzestupu vylučování lehkých řetězců o více než 0,2 g/24 hod.
4. Nová osteolytická ložiska prokázána rentgenovým vyšetřením, případně jiné závažné projevy aktivity onemocnění, jako například hyperkalcémie. Nová kompresivní fraktura nemusí být vždy hodnocena jako relaps, pokud vznikla na základě staršího ložiska.

2.5. Kritéria pro toxicitu léčby

Nežádoucí účinky chemoterapie byly hodnoceny dle kritérií SWOG, byla sledována především toxicita hematologická, gastrointestinální, nefrotoxická a hepatotoxická. Bylo použito 5 stupňů (0, 1, 2, 3, 4), přičemž stupeň 0 je stav bez jakýchkoli projevů toxicity, stupeň 4 naopak představuje maximální toxicitu.

2.6. Statistika

Rovnoměrné rozložení stratifikačních kritérií v randomizovaných ramenech bylo ověřováno pomocí chi-square testu. Analýza přežití (EFS, OS) byla provedena Kaplan-Meierovou analýzou se stanovením mediánového času přežití jako základního parametru. EFS je ve studii definován jako doba od transplantace do data prvního relapsu (progrese onemocnění).

Tabulka 3: Léčebná odpověď na indukci VAD a transplantační léčbu.

Podskupina (n, procento celku)	p=0,0001	Úspěch při transplantaci
Kompletní remise (CR)	8 (5,7%)	8 (100%)
Remise IR	73 (51,4%)	40 (54,8%)
Parciální remise (PR)	40 (27,9%)	36 (90%)
Neúspěšná léčba (relaps, úmrtí)	10 (7,0%)	10 (100%)
Úmrtí během indukční léčby	11 (7,7%)	11 (100%)
Úmrtí při transplantaci	0 (0,0%)	0 (0%)

Tabulka 4: Srovnání vybraných prognosticky významných parametrů v obou ramenech udržovací terapie.

Parametr	n	IFN	IFN / DEX	Interval
CR (%)	151	27 (17,9%)	17 (10,6%)	0,025
Úmrtí v průběhu indukční léčby (%)	151	10 (6,6%)	11 (6,6%)	0,927
Úmrtí v průběhu transplantace (%)	151	2 (1,3%)	2 (1,2%)	0,957
Úmrtí v průběhu celkové léčby (%)	151	12 (7,9%)	13 (7,9%)	0,907
Úmrtí v průběhu relapsu (%)	151	3 (2,0%)	4 (2,4%)	0,560
Úmrtí v průběhu úmrtí (%)	151	4 (2,6%)	5 (3,0%)	0,689
Úmrtí v průběhu úmrtí (%)	151	10 (6,6%)	11 (6,6%)	0,927
Úmrtí v průběhu úmrtí (%)	151	16 (10,6%)	13 (7,9%)	0,267

IFN- rameno udržovací léčby interferon
 IFN / DEX- rameno udržovací léčby střídavě IFN a dexametazon
 PBSCT- autologní transplantace periferních kmenových buněk

Tabulka 5: Toxicita stimulačního režimu dle kritérií SWOG (soubor 151 pacientů).

Stupeň	0	1	2	3	4
Renální toxicita	114	22	4	1	0
GI toxicita	101	15	14	1	0
Hepatosplenomegalie	131	18	1	0	0
Mukositida	109	24	4	0	0

Tabulka 6: Toxicita myeloablativní chemoterapie dle kritérií SWOG (soubor 151 pacientů).

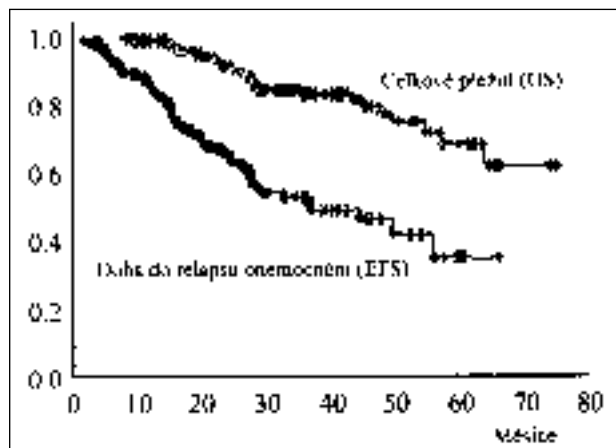
Stupeň	0	1	2	3	4
Renální toxicita	114	22	4	0	0
GI toxicita	72	40	40	21	4
Hepatosplenomegalie	118	19	13	1	0
Mukositida	42	45	25	21	14

Relaps (progrese) onemocnění jsou definovány protokolem studie. OS je definován jako doba od zahájení léčby do data úmrtí pacienta. Srovnání ramen studie bude provedeno standardním Log-rank testem. Optimalizace velikosti vzorku odpovídá těmto statistickým testům (15). Hodnocení toxicity, nežádoucích účinků v obou ramenech bylo provedeno sumarizující statistikou založenou převážně na binárních a ordinálních znacích (binomický test, analýza kontingenčními tabulkami, Fisherův exaktní test). Statistická analýza byla provedena pomocí software *STATISTICA* pro Windows (StatSoft, Inc., Tulsa 2000).

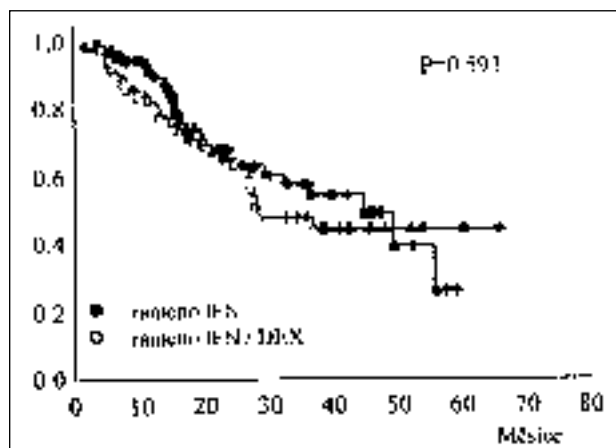
3. Výsledky

K datu 31. 8. 2001 bylo do klinické studie 4W přijato celkem 212 pacientů, z nichž 177 podstoupilo autologní transplantaci a k bližší analýze byla zpracována data celkem 151 randomizovaných pacientů, u kterých již probíhá udržovací léčba. Z 212 zařazených nemocných ukončilo účast na protokolu 15,6 % (33/212) předčasně ještě před randomizací. Z nich bylo 7,5 % (16/212) v průběhu indukční léčby, 4,2 % (8/212) po stimulační léčbě (cyklofosamid + růstový faktor G-CSF) a 3,8 % (8/212) během, nebo po provedené autologní transplantaci.

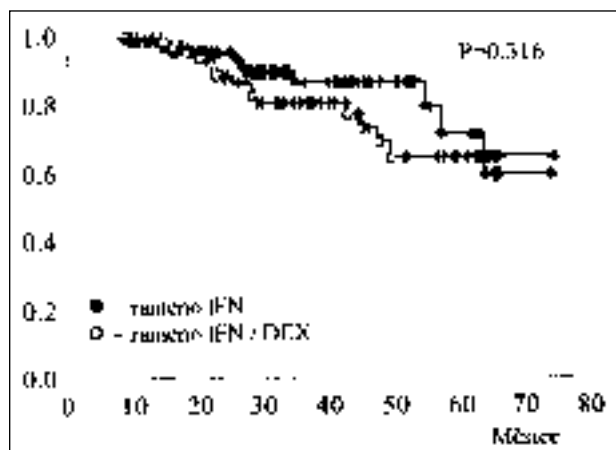
Graf 1: Vývoj celkového přežití (OS) a doby do relapsu onemocnění (EFS) u všech pacientů.



Graf 2: Srovnání vývoje doby do relapsu onemocnění (EFS) v obou ramenech udržovací léčby.



Graf 3: Srovnání vývoje celkového přežití (OS) v obou ramenech udržovací léčby.



Celkem zemřelo od zahájení protokolu do randomizace po provedené autologní transplantaci 17 nemocných, t.j. 8 % z celku (17/212). Mezi klíčová data patří časná peritransplantační mortalita do dne 100 (zahrnuje i nemocného umírajícího až den +129 v jasné souvislosti s transplantací), která činila 2,35 % (8/212). Tento údaj je plně srovnatelný s nejvyššími světovými pracovišti. V průběhu stimulační léčby zemřelo 0,94 % nemocných (2/212) a v průběhu indukce VAD 4,7 %

(10/212). Po randomizaci ve studii již zemřelo celkem 25 nemocných (I 10/ID 15). U 56 nemocných byl zjištěn relaps či progresse onemocnění (I 27/ID 29).

3.1. Léčebná odpověď

Kompletní remise byla dosažena v 5 % po indukční léčbě VAD a v 6 % po provedení autologní transplantace. Celková léčebná odpověď větší než PR (pokles M-Ig pod 50 % (původní hodnoty) byla pozorována u 80 % nemocných po indukční léčbě a u 88 % při hodnocení 1 měsíc po provedení transplantace. Hodnocení léčebného efektu jednotlivých fází chemoterapie shrnuje tabulka 3. Z tabulky je patrné, jak se během jednotlivých cyklů chemoterapie zmenšuje procento pacientů bez léčebné odpovědi a narůstá počet pacientů s remisí nebo CR. Randomizace byla prováděna právě při nasazení interferonu, neboť obě skupiny nemocných zahajují udržovací léčbu aplikací interferonu. Tento systém randomizace a stratifikace nemocných umožnil dosažení rovnováhy vybraných prognosticky významných parametrů v obou ramenech studie, jak dokladuje tabulka 4. Kromě hraničního rozdílu v hodnotě CRP ($p = 0,029$) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ani mezi stratifikačními parametry, ani mezi sledovanými potenciálními prognostickými parametry.

3.2. Dlouhodobé parametry přežití

K dispozici jsou předběžná data z randomizovaných skupin nemocných. Ve skupině I je zařazeno 77 nemocných, ve skupině ID je zařazeno 74 nemocných. K 31. 8. 2001 již zemřelo celkem 25 nemocných (I 10/ID 15) a u 56 nemocných byl zjištěn relaps či progresse onemocnění (I 27/ID 29). Vývoj doby do relapsu onemocnění (EFS; event free survival), a vývoj celkové doby přežití (OS, overall survival) u všech nemocných zachycuje graf 1. Medián EFS je pro celou skupinu 36 měsíců, hodnota celkové doby přežití u 25 percentilu je 49,5 měsíců, mediánu OS nebylo dosaženo. Srovnání vývoje EFS v obou ramenech udržovací léčby zachycuje graf 2 a srovnání vývoje OS v obou ramenech udržovací léčby ukazuje graf 3. Medián EFS pro skupinu I je 42,7 měsíce a pro skupinu ID 27,8 měsíce. Podobně 25 percentil pro OS je u I skupiny 55,9 měsíce a 43,9 pro skupinu ID. Přes jistý klinicky poměrně významný trend ve prospěch skupiny užívající interferon alfa jsme nepozorovali žádný statisticky významný rozdíl ani pro EFS ($p = 0,593$) ani pro dlouhodobé přežití OS ($p = 0,316$).

3.3. Tolerance léčby

V onkologii je vždy třeba jasně definovat, jakými komplikacemi je vykoupen léčebný efekt.

Tolerance chemoterapie VAD: pro potřebu studie bylo dříve zhodnoceno a publikováno 128 cyklů VAD, aplikovaných 32 nemocným (2, 12). Souhrně lze konstatovat, že pokud nedošlo k smrtícím komplikacím léčby v průběhu indukční léčby, byla tolerance chemoterapie VAD velmi dobrá, incidence komplikací je nízká, provází zhruba 2,3 % aplikovaných cyklů. Jinak však během indukční léčby vypadlo z protokolu nejvíce nemocných (7,5 %; 16/212) a nejvíce nemocných rovněž zemřelo (4,7 %; 10/212). Nejčastější důvody úmrtí byla náhlá smrt, plicní embolizace, septický stav a rezistence na onemocnění s terminální rychlou progresí. Tato část léčebného protokolu byla nejrizikovější. Onemocnění je zpravidla plně rozvinuté, nemocný je zatížen chemoterapií, kanylací centrální žíly a hormonální terapií.

Tolerance stimulační chemoterapie (cyklofosfamid 5,0 g/m²): toxicita stimulační léčby dle kritérií SWOG je shrnuta v tabulce 5. Průměrný interval od podání cyklofosfamidu do opětovného vzestupu počtu leukocytů nad 1,0 x 10⁹/l trval 10,4 dne (8 až 13 dnů). U jedné nemocné vzniklo intrakraniální krvácení při trombocytopenii, takže nemocná byla vyřazena z protokolu. Nemocná žije, je omezeně mobilní a pokračuje paliativní léčba. Pokud jde o výskyt infekčních komplikací, lze shrnout že asi 1/3 nemocných byla afebrilních, bez klinických známek

infekce, bez výraznějších komplikací. Zbývající 2/3 pacientů vyžadovalo parenterální antibiotickou léčbu. Ve všech případech, kromě jednoho, došlo po antimikrobiální terapii během několika dnů k regresi známek infekce a ústupu teplot. U dvou nemocných došlo k úmrtí. První z nich byl vysoce rizikový nemocný nereagující na indukční léčbu VAD s anamnesou těžké, život ohrožující bronchopneumonie v průběhu třetího cyklu chemoterapie VAD. Po podání cyklofosfamidu došlo v průběhu neutropenie k prudkému rozvoji pseudomonádové infekce s vývojem šokového stavu během 24 hodin a následnému úmrtí. Až zpětně jsme zjistili, že vstupní dvojkombinace antibiotik (Augmentin – Netromycin) podaná při první horečce nebyla na tento typ pseudomonády citlivá. Ostatní nežádoucí projevy při použití vysoké dávky cyklofosfamidu nebyly ve většině případů závažné.

Tolerance vysokodávkovaného melfalanu (200 mg/m²): Toxicita vysoké dávky melfalanu je uvedena v tabulce 6. Po podání vysokodávkované chemoterapie jsou pacienti především ohroženi infekčními komplikacemi v období neutropenie a dále přechodným poškozením sliznic vlivem melfalanu (mukozitidou). Po aplikaci melfalanu leukocyty postupně klesaly, po krátkém intervalu leukopenie průměrně za 12 dní (8 - 16 dní) od podání melfalanu začne jejich počet dosahovat hodnoty > 1,0 x 10⁹/l. Průměrná doba trvání leukopenie pod 1 x 10⁹/l po podání melfalanu byla 6 dní. Průměrně za 13 dní (0 - 25 dnů) od podání melfalanu dosahují trombocyty opět počtu > 50 x 10⁹/l. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem uvedené dávky melfalanu je poškození sliznic - mukozitida, jejíž výskyt je individuální. Více než 1/4 nemocných (28%) bylo v potransplantačním období bez projevu mukozitidy a celkem 74 % nemocných (112/151) mělo stupeň mukozitidy ≤ než st. II dle SWOG. U 12 % nemocných se rozvinula mukozitida 4. stupně, vyžadující po několik dní podávání kompletní parenterální výživy typu „All in One“ a parenterální aplikaci analgetik. Kromě související gastroenterální toxicity (st. 3 a 4 u 17 % nemocných) byly ostatní toxické projevy minimální. Závažnou a fatální komplikací byla v literatuře výjimečně popisovaná neurotoxická CNS v souvislosti s podáním melfalanu. U jednoho nemocného se 5. den po podání melfalanu začal progresivně zhoršovat stav vědomí s vývojem komatozního stavu a nutností řízené ventilace. Následující komplikace a současná progresse základního onemocnění vedly k úmrtí 93. den od provedení transplantace. Méně závažná komplikace byla indukce těžkého depresivního stavu, který jen pozvolna ustupoval a nemocná musela být vyřazena z protokolu aniž by zahájila udržovací léčbu.

Tolerance udržovací léčby: O toleranci udržovací léčby bylo podrobně referováno již dříve (3). Dávky interferonu podávané ve studii nebyly vysoké (3x týdně 3 MU IFN s.c.). Tuto dávku dlouhodobě užívalo bez redukce 80 % nemocných (121/151). U 20 % (30/151) nemocných bylo nutné redukovat dávku IFN, a to ve většině případů na 2 x týdně 3 MU IFN s.c. (redukce o 33 %). Většina nemocných udávala typické chřipkové příznaky první 2-3 týdny po nasazení IFN. U dexametazonu nejméně 1/3 nemocných udávala při jeho podávání neklid, nervozitu či excitovanost s následnou vleklou únavností a malátností ihned po vysazení dexametazonu. Redukce dávky dexametazonu byla však nezbytná pouze u malého počtu nemocných (5%). Celkem 10 % nemocných (15/151) předčasně ukončilo udržovací léčbu pro vážné nežádoucí účinky, přičemž důvodem přerušení byl 12 x IFN a 3 x DEX. Výčet důvodů přerušení je následující (v závorce uvedeno zda příčinou přerušení byl IFN nebo dexametazon): 2 x hematologická toxicita (IFN), 1 x hypotyreoza (IFN), 2 x neurologické komplikace (IFN), 2 x kožní toxicita (1x IFN a 1x DEX), 2 x psychické komplikace (IFN), 1 x infekční komplikace (DEX), 1 x nechutenství (IFN), 3 x bolesti kloubů a svalů, zimnice, třesavky (IFN), 1 x odmítnutí pokračování léčby (DEX).

4. Diskuse

Redukce počtu myelomových buněk chemoterapií VAD a následné podání vysokých dávek cytostatik s podporou autologní transplantace krvetvorné tkáně, spolu s udržovací léčbou interferonem alfa a podpůrnou léčbou dostatečnými dávkami bisfosfonátů je považován za standardní léčebný postup první volby pro všechny vhodné nemocné s mnohočetným myelomem (4, 6, 13).

V našem souboru pacientů po prvních zprávách o průběhu studie (1, 11) můžeme i ve čtvrté analýze dat povrdit dobrou senzitivitu onemocnění na léčbu (80 % léčebných odpovědí po VAD; 87 % po transplantaci). Tolerance léčby je ve studii 4W v souladu se zkušenostmi jiných center, nicméně počet vyřazených nemocných v průběhu léčby VAD byl překvapivým a zůstal podobný v průběhu celé studie. Stimulační režim byl přiměřeně toxický, ale léčebně se jeho zařazení nijak zvlášť neprojevilo pravděpodobně díky dobré senzitivě onemocnění a vysokému procentu léčebných odpovědí již po terapii VAD. Sběr štěpu byl umožněn u drtivé většiny 98% nemocných (149/151) stejně jako kompletní přihojení štěpu. Toxicita myeloablativního režimu byla vesměs v souladu s očekávaním. Peritransplantační mortalita zahrnovala dva nečekané stavy (ovlivnění CNS; srdeční zástava). Ostatní nežádoucí účinky vysokodávkované chemoterapie v našem souboru jsou také srovnatelné s jinými soubory se stejným transplantačním režimem (5, 10). I kvalita života byla zpravidla uspokojivá a díky neprobíhající transplantační a zklidnění onemocnění se řada nemocných dostávala do dobré kondice kolem třetího měsíce po provedené transplantaci, a to přes zahájenou udržovací léčbu.

Zajímavým zjištěním byla analýza příčin a četnosti vyřazení nemocných v jednotlivých fázích léčby dle protokolu studie 4W. Jde o důležitou analýzu, neboť četná odstoupení nemocných ze studie může limitovat význam studie i vlastní léčby a neúnosně prodloužit dobu nabírání nemocných do studie. V analyzovaném souboru odstoupilo z vážných důvodů ze studie do provedení randomizace celkem 15,6 % (33/212) nemocných. K nejčastějším vyřazením nemocných ve studii 4W došlo v průběhu indukční léčby, na kterou připadá téměř polovina vyřazených nemocných (7,5 %; 16/212). Nejčastější příčinou je úmrtí pro embolizaci do plic nebo jinou náhlou smrt blíže neurčenou a také úmrtí pro infekční komplikace při rezistentním onemocnění. Z komplikací při režimu VAD rovněž vyniká významná celková četnost trombotických komplikací (hluboké žilní trombózy nebo plicní embolizace), což je v současné době předmětem analýzy s cílem nalezení účinného a klinicky schůdného profylaktického opatření. Dle dříve hodnoceného dotazníku kvality života a toxicity provedeného pilotně u 53 nemocných s udržovací léčbou vyplynulo, že vysoké dávky dexametazonu jsou vnímány poměrně negativně a ovlivňují významně kvalitu života, třebaže jsou nemocní ochotni tuto léčbu podstupovat a léčbu zpravidla nepřerušují. Rovněž již v dříve publikované analýze dat by nemocní užívající kombinovaný režim dali přednost zavedené kombinované léčbě IFN/DEX jen v 33% případech. Více než 25 % pacientů by si přálo raději dlouhodobé podávání samotného IFN a jen 15 % podávání samotného dexametazonu.

Mezi klíčové výsledky studie patří analýzy intervalů dlouhodobého přežití, které jsou kvalitní a přinejmenším srovnatelné s jinými studiemi. Přes 75 % nemocných žije od zahájení léčby déle než 4 roky a mediánu celkového přežití nebylo ještě dosaženo. Tento interval bude délkou sledování ještě nabývat na kvalitě. Zdá se, že nemocní, kteří dokončí léčebný postup zakončený autologní transplantací, mají velkou naději na dlouhodobé přežití. Dále uvedená možnost velmi účinného použi-

tí retransplantace s následným podáním některého z dostupných experimentálních léků při progresi či relapsu onemocnění nabízí nemocným dlouhodobý program s ambicemi na více než 20 % šanci přežití v 10 letech, což je nejméně 2 x více než při použití konvenční léčby. Přes řadu nedokončených studií se zdá, že autologní transplantace našla své pevné místo v léčbě mnohočetného myelomu a indukční část léčby s ním bude vždy počítat jakožto optimálním postupem k minimalizaci nádorové masy před zahájením udržovací léčby zaměřené na vytvoření a udržení stavu chronické fáze onemocnění.

5. Závěr

Použití vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních periferních buněk se u nemocných s mnohočetným myelomem považuje za standardní postup, který nabízí velkému počtu nemocných lepší perspektivu na dlouhodobé přežití než standardní léčba. Navíc je tato terapie velmi dobře snášena a schůdná i pro nemocné do 65 let.

Jedním z cílů České myelomové skupiny je nabídnout tuto léčbu vhodným nemocným s mnohočetným myelomem v České republice. Tento cíl se díky nevšední spolupráci 32 onkologických center a 4 transplantačních center daří velmi dobře naplňovat. Od zahájení studie uplynulo 6 let a náběh nemocných byl ukončen. Vlastní výsledky transplantací na všech zúčastněných transplantačních centrech snesou srovnání s výsledky standardních světových pracovišť. Hlavní myšlenka randomizačního modelu srovnávající různé typy udržovací léčby se s odstupem 6 let od vytvoření protokolu studie jeví jako stále akutální téma pro zkoumání. V roce 1998 byla publikovaná významná studie potvrzující výhodnost kombinované udržovací léčby interferon-kortikoid podané po standardní léčbě (14). V této době je studie 4W ve světě největším souborem nemocných s taktó postavenými různými typy udržovací v potransplantačním období. Interní analýza dat plánovaná v srpnu 2002 ukáže, zda budeme schopni pozorovat nějaké statistické rozdíly v obou randomizovaných skupinách. I když tomu tak nebude, jsou celkové výsledky této klinické studie velmi dobré s mediánem doby do relapsu kolem 4,5 roku a dlouhodobým přežitím u více než 75 % nemocných déle než 4,2 roku. Bezpečnost a také rychlost provedení celého léčebného plánu a dobré výsledky u celého souboru nemocných jen potvrzují úspěšnost a správnost zařazení autologní transplantace jako léčebné strategie první volby pro všechny vhodné nemocné.

Organizátoři studie děkují všem spolupracovníkům a spoluorganizátorům studie 4W. Současně vás prosíme o pokračování spolupráce tak, aby cílů studie i České myelomové skupiny bylo plně dosaženo. Klíčovým je dlouhodobé a pravidelné sledování nemocných po dvou měsících tak, aby jednotlivé intervaly mohly být přesně změřeny. Rovněž možnost retransplantace umocňuje sílu protokolu a nabízí nemocným neméně účinnou léčbu při nové aktivitě onemocnění. Rovněž vyzýváme a prosíme o spolupráci na nové studii i ostatní lékaře v naší republice, kteří nám mohou pomoci a zatím tak neměli příležitost učinit.

6. Poděkování

Zvláštní poděkování patří Mgr. A. Svobodníkovi a Dr. L. Duškovi z Centra biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Přírodovědecké fakulty MU v Brně za statistické zpracování dat a jejich kolegovi Mgr. L. Doležalovi za vytvoření a péči o speciální počítačovou databázi sběru dat pro klinickou studii 4W. Velké poděkování patří rovněž firmě Schering-Plough, jejíž pomoc výrazně přispěla k administrativnímu a organizačnímu zvládnutí celého projektu.

Literatura

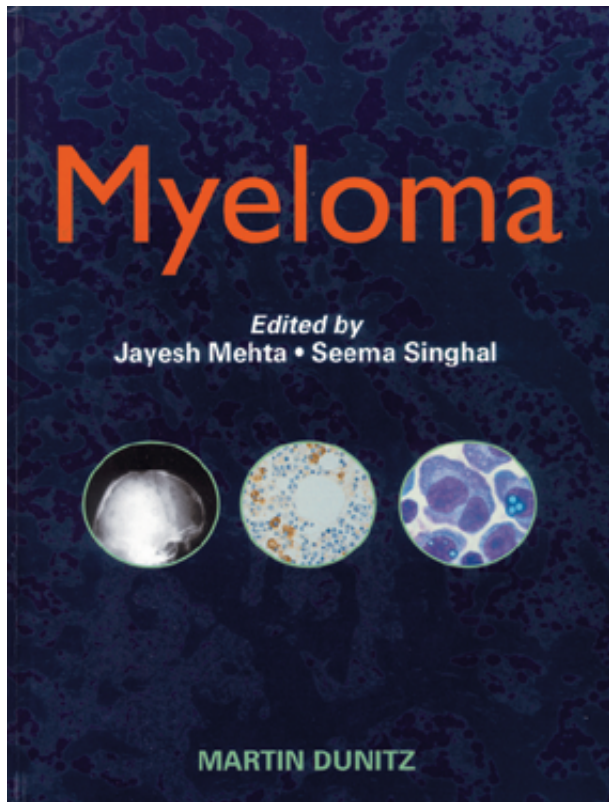
1. Adam Z., Hájek R., Ščudla V. et al.: Therapy of multiple myeloma with high dose melphalan and peripheral blood stem cell (PBSC) support, followed maintenance therapy with interferon alpha monotherapy or sequential maintenance therapy IFN and dexamethasone. Report from ongoing trial 4W of Czech myeloma group. Bone Marrow Transplant. 1998, 21, Supl. 1, abstract 740.
2. Adam Z., Krejčí M., Bačovský J. et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologních kmenových hemopoetických buněk a následnou udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexamethasonem. Vnitř. Lék. 1998, 44, 400-408.
3. Adam Z., Pour L., Svobodník A., Ščudla V. et al.: Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. Vnitř. Lék. 2002, 3, 216-229.
4. Attal M., Harousseau J. L., Stoppa A. M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1996, 335: 91-97.
5. Barlogie B., Jagannath S., Muthi N. et al.: Biology and therapy of multiple myeloma in 1996. Semin. Hematol. 1997, 34: Suppl. 1, 62-67.
6. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D. H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89: 789-793.
7. Bladé et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Brit. J. Haematol. 1998, 102, 1115-1123.
8. Durie B., Salmon S.: A clinical staging systém for multiple myeloma. Cancer 1975, 36: 842-852.
9. Facon T.: Prognostic factors in low tumour mass asymptomatic multiple myeloma. Amer. J. Hematol. 1995, 48, 71-75.
10. Goldschmidt H., Hegenbert U., Wallmeier M. et al.: High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. Ann. Oncol. 1997, 8: 243-246.
11. Hájek R., Adam Z., Ščudla V. et al.: Report of the randomized trial „4W“ of Czech Myeloma Group: maintenance therapy with interferon alpha-2b (IFN) monotherapy or sequential maintenance therapy IFN and dexamethasone (DEX) after high dose melphalan and peripheral blood stem cell (PBSC) support in patients with multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 1998, 17, abstr. 100.
12. Krejčí M., Hájek R., Ščudla V. et al.: Autologní transplantace periferních hemopoetických buněk a následná udržovací terapie interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexamethasonem u nemocných s mnohočetným myelomem – průběžné výsledky randomizované klinické studie 4W České myelomové skupiny. Vnitř. Lék. 2001, 47, Suppl., 40-47.
13. 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. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000, 95: 7-11.
14. Salmon S. E., Crowley J. J. et al.: Interferon versus interferon plus prednisone as remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1998, 16, 890-896.
15. Zar J. H.: Biostatistical analysis. 1984, 2nd ed. Prentice Hall. London, 686 stran.

RECENZE PUBLIKACE KNIHY „MYELOMA“

Editoři: JAYESH MEHTA a SEEMA SINGHAL,
Martin Dunitz Ltd., London 2002

Kniha manželské dvojice hlavních editorů věnuje 539 stran nejen mnohočetnému myelomu, ale rovněž dalším typům monoklonálních gamapatií. Znalce předně zaujme velmi kvalitní výběr týmu 54 ve světě převážně respektovaných odborníků a přehlednost, s jakou je kniha sestavena. Čtyři základní části (Biologie, Klinické aspekty, Vyšetřování, Léčba, Jiná onemocnění) jsou dále velmi prakticky rozčleněny na jednotlivé kapitoly. Kvalitní vazba, křídový papír a množství barevných publikací lze považovat za standard, pod který by londýnské nakladatelství Martin Dunitz nemohlo jít. Na cenu publikace 85 liber je potřeba si zvyknout a knihu opravdu chtít. Po přečtení knihy mohu říci, že kniha je cenná právě svojí přehledností a jednoduchostí. Řada kapitol jen jednoduše shrnuje již známé věci, jak je povinností vyčerpávající knihy. Snad jde knize vytknout určitou nehomogenost textu související s množstvím spoluautorů a skutečností, že jde o první vydání této knihy. Lze poznat, že editoři v několika případech zabudovali do textu i své komentáře a názory, které myslím text obohacují. Velmi dobře a s vhodným kritickým pohledem jsou zpracovány kapitoly věnované vysokodávkované chemoterapii, respektive autologním transplantacím. Velmi kvalitně zpracovaná kapitola molekulární biologie a kapitola o cytogenetických abnormalitách obsahuje i cenné poznámky vysvětlující vztahy specializovaných vyšetření ke klinické části problematiky. Kapitoly s nejnovějšími poznatky z oblasti mikroprostedí myelomových buněk a souvisejícími vývoji nových perspektivních léčiv výrazně přispívají ke kvalitě knihy. Lze říci, že editoři splnili cíl, který si v úvodu stanovili – předložit odborné veřejnosti ucelený přehled současných znalostí o mnohočetném myelomu určený pro všechny lékařské specialisty. Nezbyvá než se těšit na ještě kvalitnější reedici.

Roman Hájek



VÝSLEDKY LÉČBY MNOHOČETNÉHO MYELOMU VE VÝCHODOČESKÉM REGIONU V OBDOBÍ 1997-2001

THE RESULTS OF MULTIPLE MYELOMA THERAPY AT EAST BOHEMIAN REGION IN THE PERIOD 1997-2001

MAISNAR V., KMONÍČEK M., ŽÁK P., JEBAVÝ L., VOGLOVÁ J., MALÝ J.

II. INTERNÍ KLINIKA – ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších hematologických malignit. Na našem oddělení je ročně diagnostikováno asi 20 případů tohoto onemocnění, z toho přibližně polovina je léčena vysokodávkovými režimy chemoterapie s podporou regenerace krvetvorby podáním periferních kmenových buněk. Sdělení shrnuje výsledky léčby 122 nemocných s MM léčených na OKH v rozmezí let 1997-2001. Přestože nejsou obě rozdílně léčené skupiny nemocných navzájem zcela srovnatelné, i naše výsledky svědčí pro zlepšení léčebného efektu při použití vysokodávkových postupů chemoterapie s podporou PKB. U větší části takto léčených nemocných dochází současně i k významnému zlepšení kvality života. Tento léčebný postup je dnes přístupný i skupině nemocných starších 65 let, což potvrzují i naše zkušenosti a velmi dobré výsledky při použití režimu MEL100 u několika našich nemocných.

Klíčová slova: Mnohočetný myelom – Léčba – Transplantace – Výsledky

Summary: Multiple myeloma ranks among the most often haematologic malignancies. Annually we diagnose about 20 cases of multiple myeloma on our department, one half of them is treated by high dose chemotherapy regimen with support of peripheral blood stem cells. We present the results of multiple myeloma therapy on our department in the period 1997-2001. Although the both different cured group of patients are not one another totally comparable, also our results witness for therapeutic effect improvement at using high dose chemotherapy regimen with support of PBSC. This treatment modality leads to significant improvement quality of life near majority this way treated patients. We can so cure also the patient older 65 years as bear witness to our experience and very good results while using regime MEL100 at few our patients.

Key words: Multiple myeloma – Therapy – Transplantation – Results

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je jednou z nejčastějších hematologických malignit. Jeho léčba prodělala v posledních 10 letech významné změny (1,14,15,18,28). Léčebnou metodou volby nemocných s MM do 65 let se na řadě pracovišť stala vysokodávková chemoterapie s následnou obnovou krvetvorby pomocí převodu autologních kmenových buněk resp. kostní dřeně (3,5,6,7).

Na Oddělení klinické hematologie (OKH) FN v Hradci Králové je ročně diagnostikováno asi 20 případů onemocnění MM, z toho přibližně polovina je léčena vysokodávkovými režimy chemoterapie s podporou regenerace krvetvorby podáním periferních kmenových buněk (PKB) (4,6,22,27). Sdělení podává přehled výsledků léčby nemocných s MM, kteří byli na našem pracovišti léčeni v rozmezí let 1997-2001.

Soubor nemocných a použité metody

Ve sledovaném období bylo na OKH léčeno celkem 122 nemocných splňujících SWOG diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (11,12). Z nich prakticky polovina – 60 (49,2 %), byla léčena vysokodávkovými postupy v prvním přístupu, většinou za využití tzv. tandemové transplantace PKB po přípravném režimu MEL200 (Melfalan 200 mg/m²) (5,6). U 7 nemocných starších 65 let byl použit přípravný režim MEL100 (Melfalan 100 mg/m²) zvolený na základě slibných literárních odkazů zejména italských autorů (20,22,25). U 8 nemocných s pokročilou a prognosticky nepříznivou formou onemocnění resp. u části z nich jako záchranná léčba byl po předchozí autologní transplantaci PKB použit nemyeloablativní režim (nejč. Flu-Cy) s následným podáním alogenního štěpu od shodného sourozence (14,27). Zbývající nemocní – 62 (50,8 %) byli léčeni různými režimy konvenční chemoterapie (MP, VCMF, případně VAD – Adriamycin, Cyclofosfamid, Dexametazon, Melfalan, Prednison, Vinikristin) (1,2,15). Základní charakteristiky obou základních skupin sledovaného souboru nemocných jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 1.

K vyhodnocení úspěšnosti jednotlivých léčebných postupů bylo využito křivek přežívání s použitím matematického modelu Kaplana a Meiera, medián přežívání byl odečten graficky (17). V případě, že nebylo mediánu přežití zatím dosaženo, byla vypočtena průměrná délka přežívání vyjadřovaná v měsících, vymezená dobou od stanovení diagnózy MM do úmrtí.

Výsledky

Ve skupině nemocných léčených režimy konvenční chemoterapie bylo dosaženo 4 CR (6,5 %), 7 VGPR (11,3 %), 26 PR (41,9 %), 12 MR (19,4%), 11 SD (17,7 %) a 2 PD (3,2%) (CR – kompletní remise, PP – paraprotein = 0 při použití imunofixace; VGPR – velmi dobrá parciální remise, PP < 10 % vstupní hodnoty; PR – parciální remise, PP < 50 %; MR – minimální odpověď, PP < 75 %; SD – stabilní onemocnění, PP = 75-125 %; PD – progresivní onemocnění, PP > 125 %) (21). K termínu 1. 5. 2002 přežívá po konvenční léčbě 45,2 % nemocných, v této skupině nemocných již bylo dosaženo mediánu přežití – 43 měsíců. U nemocných léčených vysokodávkovými režimy bylo dosaženo 17 CR (28,3 %), 12 VGPR (20,0 %), 23 PR (38,3 %), 2 MR (3,3 %) a 4 SD (6,6 %). Po vysokodávkové chemoterapii dosud žije 76,7 % nemocných, jejichž průměrná délka přežití je 38,5 měsíce. Do dne +100 od provedení transplantace zemřeli 3 nemocní (5 %), z toho 2 nemocní byli po 1. autologní transplantaci a 1 nemocný po klasické alogenní transplantaci provedené pro relaps onemocnění po předchozí tandemové autologní transplantaci PKB. Přehledně shrnutí dosažených výsledků léčby u sledovaného souboru nemocných je obsahem tabulky č. 2.

Tabulka č. 1. Základní charakteristiky sledovaného souboru nemocných.

Typ léčby	Konvenční chemoterapie	Vysokodávková chemoterapie
Muži/ženy	23/39	30/30
Ø věk	67 ± 9,1 roku	55 ± 7,4 roku
Ø počet MM buněk v KD	25 ± 19,2 %	29 ± 18,5 %
Ø vstupní koncentrace PP	34,1 ± 19,74 g/l	36,6 ± 25,05 g/l
Stádium onemocnění	24x IIA, 2x IIB, 28x IIIA, 8x IIIB	33x IIA, 2x IIB, 23x IIIA, 2x IIIB
Typ PP	25x IgG kappa 15x IgG lambda 11x IgA kappa 3x IgA lambda 1x IgD lambda 5x kappa-free 2x lambda-free	33x IgG kappa 13x IgG lambda 6x IgA kappa 1x IgA lambda 3x kappa-free 2x lambda-free 2x nesecernující

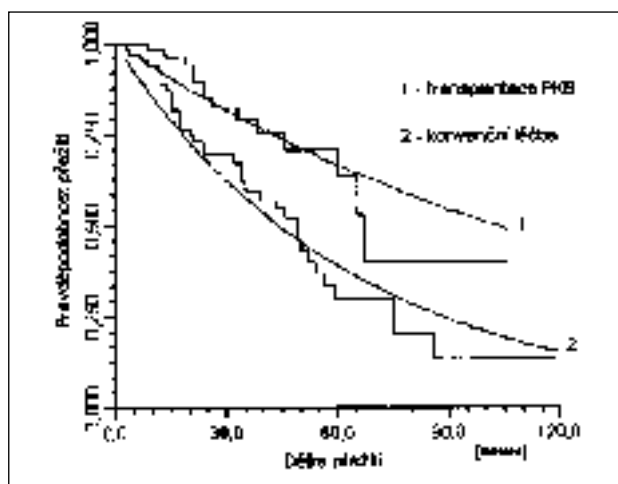
Vysvětlivky: MM ... myelomové, KD ... kostní dřeň, PP... paraprotein

Tabulka č. 2. Přehledné shrnutí výsledků léčby u sledovaného souboru nemocných.

Typ léčby	Konvenční chemoterapie	Vysokodávková chemoterapie
Ø počet MM buněk po léčbě	7 ± 8,1 %	2 ± 1,6 %
Ø koncentrace PP po léčbě	15,1 ± 13,06 g/l	8,6 ± 11,80 g/l
Ø přežití k 1.5.2002	43 měsíců	38,5 měsíců
K 1.5.2002 žije	28/62 = 45,2 %	46/60 = 76,7 %
Dosažený léčebný efekt	4x CR (6,5 %)	17x CR (28,3 %)
	15x VGPR (24,2 %)	19x VGPR (31,7 %)
	18x PR (29 %)	18x PR (30 %)
	12x MR (19,4 %)	2x MR (3,3 %)
	11x SD (17,7 %)	2x SD (3,3 %)
	2x PD (3,2 %)	2x úmrtí (3,3 %)

Vysvětlivky: MM ... myelomové, PP ... paraprotein

Graf č. 1. Křivky přežívání obou základních skupin sledovaného souboru nemocných.



v grafu č. 1 jsou zobrazeny křivky přežívání obou rozdílně léčených skupin nemocných.

Malé počty nemocných léčených režimem MEL100 a nemyeloablativní alogenní transplantací PKB nedovolují vyslovení jednoznačných statistických závěrů stran srovnání úspěšnosti těchto postupů s klasickou autologní transplantací, kterou byla léčena ve skupině vysokodávkové chemoterapie většina nemocných – 45 (75 %). Nadějně jsou ale zejména výsledky dosažené režimem MEL100 ve skupině nemocných mezi 65-75 lety, když tímto postupem bylo dosaženo 1 CR (14,3 %), 2

VGPR a 4 PR. K 1.5.2002 dosud žije všech 7 takto léčených nemocných a jejich průměrná délka přežití od stanovení diagnózy je již 41 měsíců.

Diskuse

Výsledky léčby dosažené u našich nemocných s MM ve sledovaném období odpovídají literárním údajům (1,2,3,4,5). Přestože nejsou obě rozdílně léčené skupiny nemocných (konvenční x vysokodávkové postupy chemoterapie) navzájem zcela srovnatelné, zejména co se týče věku, i naše výsledky svědčí pro zlepšení léčebného efektu při použití vysokodávkových postupů chemoterapie s podporou PKB (5,6,8,10,25). Nezanedbatelným faktem je i skutečnost, že po vysokodávkových postupech s následnou autologní transplantací kmenových buněk dochází u většiny nemocných k zlepšení kvality jejich života díky vyššímu procentu dosažených CR+VGPR+PR ve srovnání s konvenční chemoterapií. V souvislosti s vysokodávkovou léčbou MM je popisována možnost dosažení CR až u 40 % takto léčených nemocných (5,6,10), tímto postupem se daří prodloužit průměrnou délku přežití oproti konvenční chemoterapii o 10-16 měsíců. Tento léčebný postup je dnes přístupný i skupině nemocných starších 65 let (20,22), což potvrzují i naše zkušenosti a velmi dobré výsledky při použití režimu MEL100 u několika našich nemocných. Bohužel ani vysokodávková chemoterapie ale nevede k trvalému vyléčení nemocných s MM a prakticky u všech lze očekávat relaps onemocnění v různém časovém odstupu od provedení transplantace. Ale i ve skupině nemocných léčených konvenční chemoterapií se výsledky zlepšily oproti historicky uváděným literárním údajům, a to díky zavedení nových podpůrných léčebných opatření (zejména podávání bisfosfonátů) (1,2,9,28).

Dosud problematickým léčebným postupem u MM je použití nemyeloablativních režimů chemoterapie s následným podáním alogenního štěpu (4,14,27). Protože je tento postup zatím spojen s vyšším rizikem komplikací, které mohou vést k podstatnému zhoršení kvality života event. i časnému úmrtí nemocného, měl by zatím tento postup zůstat rezervován pro rizikové nemocné s přítomností několika nepříznivých prognostických faktorů (mladý věk, vysoký beta₂-mikroglobulin, labeling index a prognosticky významné cytogenetické změny) (13,24,29,30). Další zlepšení výsledků léčby u mnohočetného myelomu lze v příštích letech očekávat zejména od zlepšení udržovacích léčebných postupů po vysokodávkové léčbě. Probíhají studie s využitím cyklických režimů chemoterapie (1,16,19,23,26). Převratným objevem v blízké budoucnosti by se mohlo stát nalezení léčebně využitelné specifické protilátky proti myelomovým buňkám, tedy období protilátky antiCD20 známé z léčby lymfomů.

Literatura

- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno, Vydavatelství Masarykovy univerzity, 1999. 370 s.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M.A.: Management of multiple myeloma. Semin. Hematol., 32, 1995, s. 20-30.
- Aittal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 335, 1996, s. 91-97.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma. Semin. Oncol., 32, 1995, s. 31-44.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D.H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood, 89, 1997, s. 789-793.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Desikan, K.R. et al.: Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood, 93, 1999, s. 55-65.
- Björkstrand, B., Ljungman, P., Bird, J.M. et al.: Double high-dose chemoradiotherapy with autologous stem cell transplantation can induce molecular remissions in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant., 15, 1995, s. 367-371.
- Björkstrand, B., Ljungman, P., Svensson, H. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in

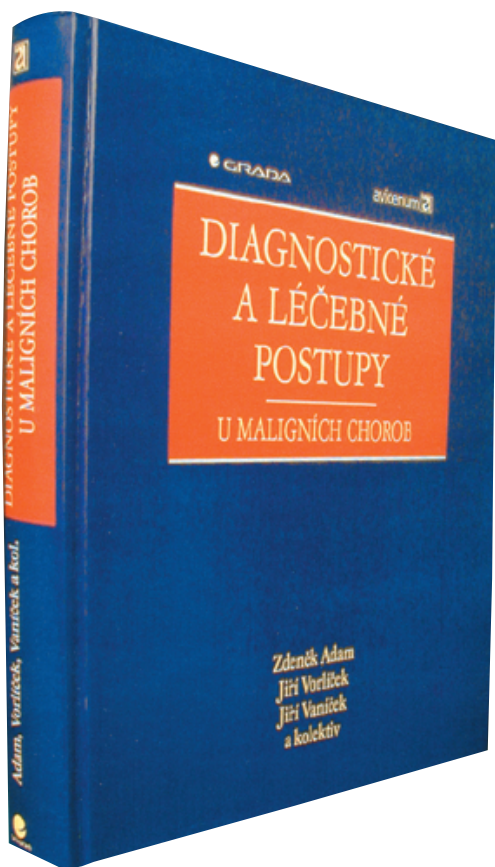
- multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European group for blood and bone marrow transplantation. Blood, 88, 1996, s. 4711-4718.
- Boccardo, M., Palumbo, M., Argentino Ch. et al.: Conventional induction treatments do not influence overall survival in multiple myeloma. Brit. J. Haematol., 96, 1997, s. 333-337.
- 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, s. 4008-4010.
- Durie, B.G.M., Salmon, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer, 36, 1975, s. 842-854.
- Durie, B.G.M., Salmon S.E.: Therapeutic strategies in multiple myeloma. Bull. Cancer, 67, 1980, s. 450-457.
- Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillermin, G. et al.: Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood, 97, 2001, s. 1566-1571.
- Giralt, S., Estey, E., Albitar, M. et al.: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog – containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood, 89, 1997, s. 4531-4536.

15. Greipp, P.R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin. Hematol.*, 29, Suppl. 2, 1992, s. 24-45.
16. Hájek, R., Vášová, I., Adam, Z. et al.: Perspektivy v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 42, 1996, s. 345-350.
17. Kaplan, E.L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Amer. Stat. Ass.*, 53, 1958, s. 457-482.
18. Kyle, R.A.: Newer approaches to the management of multiple myeloma. *Cancer*, 72, 1993, s. 3489-3494.
19. Larkin, M.: Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma (news). *Lancet*, 354, 1999, s. 925.
20. Lokhorst, H.M., Sonneveld, P., Wijermans, P.W. et al.: Intermediate-dose melphalan (IDM) combined with G-CSF (filgrastim) is an effective and safe induction therapy for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 92, 1996, s. 44-48.
21. Moreau, P., Facon, T., Attal, M. et al.: Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*, 99, 2002, s. 731-735.
22. Palumbo, A., Triolo, S., Argentino, Ch. et al.: Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood*, 94, 1999, s. 1248-1253.
23. Raje, N., Anderson, K.C.: Thalidomide: a revival story. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1999, s. 1606-1609.
24. Rajkumar, S.V., Greipp, P.R.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 13, 1999, s. 1295-1314.
25. Siegel, D.S., Desikan, K.R., Mehta, J. et al.: Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood*, 93, 1999, s. 51-54.
26. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1999, s. 1565-1571.
27. Slavin, S., Nagler, A., Nappas, E. et al.: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 91, 1998, s. 756-763.
28. Ščudla, V.: Pokroky v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 43, 1997, s. 529-536.
29. Tricot, G., Sawyer, J.R., Jagannath, S. et al.: Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplant. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, s. 2659-2666.
30. Turesson, I., Ahlberg, N., Ahlgren, T. et al.: Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. *Br. J. Haematol.*, 106, 1999, s. 1005-1012.

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U MALIGNÍCH CHOROB

ZDENĚK ADAM, JIRÍ VORLÍČEK, JIRÍ VANÍČEK a kolektiv.
Vydala GRADA Publishing, spol. s r.o., Praha, Česká republika,
v roce 2002. Počet stran 604, náklad ani cena nejsou uvedeny.

Kniha, na první pohled o velkém rozsahu 604 s. je věnována, jak již sám nadpis říká, hlavně příznakům, ale zejména diagnostickým a léčebným postupům u maligních chorob. Je však neuvěřitelné, že se do jejího rozsahu podařilo vložit i základy epidemiologie a systematicky i etiologie probíraných nádorů a jejich skupin. Jiným možným názvem charakterizujícím tuto knihu by pak mohla být „Speciální klinická onkologie“.



Autorsky se na přípravě rukopisu knihy se podílelo téměř 90 odborníků. Po přečtení knihy však mohou říci, že kniha je i přes to psána srozumitelnou jednoduchou řečí. Jednotnost formální úpravy a většinou i slohu svědčí o velké práci hlavních editorů, kteří zřejmě přeformulovali příspěvky jednotlivých spoluautorů do homogenního a edukačně velmi přehledného stylu. Lze tak říci, že editoři splnili cíl, který si úvodem stanovili - napsat knihu určenou a užitečnou pro všechny lékaře, kteří se setkávají s maligními nemocemi.

Užitečné informace v ní najdou lékaři první linie, neboť na nich je, aby díky zde prohloubené a systematicky moderně rozšířené teoretické znalosti příznaků jednotlivých maligních chorob nemoc včas diagnostikovali.

Nicméně velmi užitečné a pro každodenní praxi důležité informace v ní najdou i všichni lékaři, kteří jako specialisté léčí nemocné se zhoubnými nádory. Pro ně je kniha *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob* v českém jazyce nesporně nejoblíbenější publikací o léčbě maligních chorob, neboť tomuto tématu (praktické léčbě) se věnuje od první do poslední stránky.

Novou formou, která zatím v české onkologické literatuře není běžná, je definování současné standardní, neboli nejlepší dostupné léčby (*best available standard* anglické literatury). Autoři jednotlivých kapitol se ve svém formulacích opírají o přehled publikované literatury a o publikovaná léčebná doporučení Evropské a Americké onkologické společnosti (ESMO a NCCN *guidelines*), která poměrně přesně definují co lze považovat v současnosti za nejlepší dostupnou standardní léčbu. Definování optimálních léčebných postupů z pohledu roku 2001 a 2002 je jednoznačně největším kladem této knihy a snad i důvodem, proč by ji měl mít každý lékař, který má na starosti pacienty s maligními chorobami. Obdobná doporučení pro léčbu nelze zatím najít v žádné další české literatuře.

Dalším výrazným přínosem této knihy je, že obsahuje překlad poslední verze WHO klasifikace hematologických onemocnění, kterou Světová zdravotnická organizace vydala v roce 2001. Do té doby byly v našem odborném tisku publikovány pouze návrhy REAL a WHO klasifikace.

Za velký klad knihy považují i velmi koncizně napsané obecnější kapitoly o onkologické prevenci, informačních zdrojích, léčbě infekcí u onkologických pacientů a v neposlední řadě přehlednou kapitolu o problematice transplantace krevtvočných buněk.

Z pohledu morfologa však musím konstatovat, že části pojednávající o histologické klasifikaci - typingu a zejména gradingu - jednotlivých nádorů jsou většinou rámcové a proto někdy až příliš stručné. Jednoznačně bych autorům doporučil intenzivnější spolupráci s morfology při přípravě případného dalšího vydání. Poslední připomínka však nic nemění na mém názoru, že knihu *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob* by měl mít každý lékař poskytující onkologickou péči, či diagnostikující a pro léčbu klasifikující zhoubné nádory.

Prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

RETRANSPLANTACE U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM (MM) RELABUJÍCÍM PO PRVNÍ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACI (PILOTNÍ STUDIE CMG)

RETRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA (MM) RELAPSING AFTER THE FIRST AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION (A PILOT STUDY OF CZECH MYELOMA GROUP)

KŘIVANOVÁ A.¹, HÁJEK R.¹, ADAM Z.¹, KREJČÍ M.¹, BÜCHLER T.¹, ŠCUDLA V.², BAČOVSKÝ J.², VYTRÁSOVÁ M.², KOZA V.³, SCHÜTZOVÁ M.³, SVOBODNÍK A.⁴, MAYER J.¹, VORLÍČEK J.¹

¹INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

²III. INTERNÍ KLINIKA FN OLOMOUC

³HEMATOLOGICKÉ ODD. FN PLZEŇ

⁴CENTRUM BIostatistiky a ANALÝZ LÉKAŘSKÉ A PŘÍRODOVĚDECKÉ FAKULTY MU V BRNĚ

Souhrn: Podklady: V současnosti je využívána v léčbě MM především strategie autologní transplantace, s velmi dobrou tolerancí a nízkou mortalitou (2-3%). Léčbu relapsu onemocnění je třeba stále považovat za experimentální. **Typ studie:** T2 model je model opakované transplantace léčby s následným testováním různých experimentálních přístupů u nemocných s MM relabujícími/progredujícími po 1. autologní transplantaci (AT). Principem T2 modelu je podobná reindukční léčba zakončená identickou myeloablativní léčbou jako při první AT. Následná experimentální léčba je podávána s cílem stabilizovat onemocnění na delší dobu než po 1. AT. Hodnocení využívá intraindividuální analýzy doby do relapsu I (EFS I) a doby do relapsu II (EFS II), která dovoluje vyloučit interindividuální rozdíly (neboť jde o stejného nemocného a reindukční a transplantační léčba je podobná či identická). **Soubor:** mezi 1/1997 a 5/2001 bylo zařazeno 20 nemocných s MM relabujícími/progredujícími po AT. **Metody a výsledky:** nemocní (n.) byli postupně rozděleni do skupin experimentální léčby: IL-2 aktivovaný štěp – 10 n. (50%), pamidronat – 4 n. (20%), mini-alogenní transplantace – 2 n. (10%), thalidomid 3 n. (15%), chemoterapie CED 1 n. (5%). Senzitivita na reindukční terapii (4x) byla vysoká (90%), léčebná odpověď na druhou transplantaci byla proti první ve 45 % lepší (9 n.), v 35 % stejná (7 n.) a ve 20% horší (4 n.). Opakování myeloablativního režimu mělo podobnou toxicitu, obvykle nepřesahující st. II dle SWOG kritérií, nebyly statisticky signifikantní rozdíly mezi 1. a 2. transplantací, vyjma klinicky irrelevantní hematotoxicity. Peritransplantační mortalita byla 5% (1/20). Do 31.5.2001 zrelaboval MM u 15 nemocných (15/20). Medián doby do relapsu I (EFS I) byl 15,2 měsíců, EFS II 9,9 měsíců v celém souboru, medián celkového přežití byl k uvedenému datu 62,8 měsíců, 95 % n. (19/20) k datu hodnocení žilo. U 5 n. bylo dosaženo prodloužení EFS II vs. EFS I – 2 ve skupině s IL-2 štěpem, 1 s pamidronatem a 2 s alogenní transplantací. Jedinou homogenní skupinou je prozatím skupina 10 n. s „IL-2 aktivací“, u 20% (2/10) bylo zaznamenáno prodloužení EFS II oproti EFS I. Kurativní efekt této metody nebyl prokázán. **Závěr:** Opakování transplantace patří mezi nejúčinnější postupy léčby relapsu MM; toxicita je akceptovatelná a také přiložení štěpu je srovnatelné s 1. AT. Testování perspektivních nových léků pomocí tohoto modelu může být zásadním přínosem pro vědeckou veřejnost, byť naše první hodnocení imunoterapie takto zkoušené mělo výsledek negativní.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, autologní transplantace, udržovací léčba

Summary: Background: High doses of chemotherapy followed by autologous transplantation has become widespreadly indicated as upfront therapy for patients with multiple myeloma (MM) during last decade, with very good tolerance and low mortality (2-3%). Therapy of relapsing MM is still considered experimental. **Design of study:** The principle of T2 model is repeated transplantation therapy with testing different experimental approaches in patients with MM relapsing/progressing after the 1st autologous transplantation (AT). The patients (pts) are treated with "the same + something more" - same or very similar induction and reinduction treatment, same myeloablative regimen in the first and the second transplantation and a different maintenance, experimental therapy after the 2nd transplantation. The evaluation of the results of each therapeutic approach uses intra-individual analysis – the comparison of event free survival I (EFS I) (after the 1st AT) and EFS II (after the 2nd transplantation) in one patient. In T2 model is EFS I and EFS II compared in one patient, therefore the inter-individual differences are excluded. **Subjects:** 20 pts with relapsing/progressing MM after the 1st AT were included in the pilot study between January 1997 and May 2001. **Methods and results:** Pts were matched to the following groups of experimental therapy: autologous transplantation with IL-2 activated PBSC-10 pts (50%), pamidronate- 4 pts (20%), mini-allogeneic transplantation – 2 pts (10%), thalidomide – 3pts (15%), consolidation chemotherapy CED- 1 pt (5%). A sensitivity to reinduction chemotherapy C-VAD (4x) was more than 90%, the response to the 2nd transplantation according to the 1st one was in 45 % better (9 pts), in 35% same (7 pts) and in 20 % worse (4 pts). The toxicity of the 1st and second transplantation was similar and usually did not exceed gr. II (SWOG criteria), there were no significant differences instead of clinically irrelevant hematotoxicity. Transplant-related mortality was 5% (1/20). In 15 pts MM had relapsed till 31st May 2001 (15/20). 5 pts have achieved prolongation of EFS II vs EFS I, 2 in IL-2 activated graft group, 1 in pamidronate group and 2 in allogeneic transplantation. Completed data from the analysis of the first – IL-2 group are listed here, in 20% pts (2/10) was EFS II > EFS I, curative effect was not confirmed. In the whole group median of EFS I was 15,2 months, median of EFS II was 9,9 months, median of overall survival (OS) was 62,8 months, 95% (19/20) were alive (till 31st May 2001). **Conclusions:** Repeated transplantation is one of the most powerful approaches in treatment of relapsing MM; toxicity is acceptable, also engraftment is similar to the 1st AT. Testing of new perspective approaches by T2 model may bring a fundamental benefit, although our first results were negative.

Key words: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, maintenance therapy

Úvod

K rozšíření autologního přístupu u mnohočetného myelomu přispěla velmi dobrá tolerance myeloablativního režimu, s peritransplantační mortalitou kolem 2-3 %, tedy s rizikem podobným jako při užití léčby standardní. Přestože jsou výsledky transplantační léčby velmi povzbudivé, relaps onemocnění je stále neodvratnou skutečností přes použití nejintenzivnějších moderních postupů v podobě tandemové transplantace (5, 6, 7, 13) nebo alogenního přístupu (16). Onemocnění je třeba nadále považovat za nevléčitelné (2). Léčbu relapsu onemocnění lze považovat stále za experimentální, neboť doposud nebyl stanoven optimální postup. Léčebná strategie může být různá. V případě relapsu či progresu MM v intervalu delším než 1 rok od ukončení léčby lze zpravidla s dobrým efek-

tem použít stejnou či podobnou reindukční léčbu jako v úvodu léčby při zjištění diagnózy. Lze očekávat parciální remisi (> 50 % redukce hodnoty paraproteinu) u více než 2/3 nemocných. Reindukční léčbu lze zakončit alogenní transplantací či autologní retransplatací. V případě dostupnosti lze od začátku použít i novější léčebné přístupy jako jsou různé modality imunoterapie, konsolidační chemoterapie a genové terapie, které jsou testovány ve fázi II/III klinických studií (11,12). Velmi perspektivní jsou inhibitory angiogeneze, z nichž jediný thalidomid je dostupný i v ČR (neregistrovaný, zvláštní dovoz).

Opakování transplantační léčby, jestliže je k dispozici autologní štěp, se jeví jako velmi efektivní metoda léčby relapsu onemocnění (18, 19). Zdá se, že výsledky retransplantační

mohou příznivě ovlivnit dlouhodobé přežití nemocných s MM. Tuto léčebnou variantu testujeme od roku 1997 v T2 modelu, který je postaven na principu „to samé + něco navíc“, s cílem stabilizovat onemocnění po provedené transplantaci na pokud možno delší období než po transplantaci první. Jedná se o program, který má dva klíčové cíle: (1) prvním je vlastní retransplantace, jakožto elegantní a účinná metoda relapsu onemocnění; (2) krátkodobým cílem je nalezení nové účinnější léčby pro nemocné s MM, což by měl princip T2 modelu umožňovat. První experimentální skupinou nemocných byla skupina léčená imunoterapeutickým přístupem s využitím aktivovaného štěpu IL-2 s následnou imunoterapií (15). V případě nalezení vhodného dárce bylo využito alogenního přístupu u nemocných s velmi časným relapsem po autologní transplantaci. Náběr nemocných do skupiny T2 modelu, která měla využívat předpokládaný protinádorový efekt bisfosfonátů (4), byl předčasně zastaven, neboť se objevilo několik perspektivnějších přístupů. V této chvíli jsou upřednostněny dvě léčebné strategie, a to využití thalidomidu nebo konsolidační léčby CED po retransplantaci.

V níže uvedené pilotní studii jsou uvedeny základní údaje prvních dvaceti zařazených nemocných. Nutno zdůraznit, že jde o prvních dvacet nemocných, t.j. nemocné s nepříznivým časným relapsem onemocnění s mediánem doby do relapsu I (Event free survival – EFS), hodnocené od provedení první transplantace, 15,2 měsíce. Přesto retransplantace i u takto prognosticky nepříznivých nemocných byla velmi dobře tolerována. T2 model navazuje přímo na studii 4W zmíněnou dříve (3) a nepřímo tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie, pro nemocné s MM.

Soubor nemocných a metody

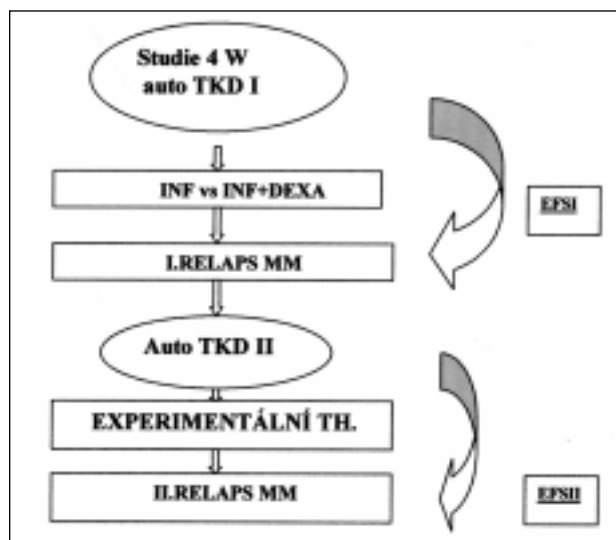
Soubor nemocných: Dvacet nemocných s MM relabujícím či progredujícím po autologní transplantaci bylo zařazeno do pilotní studie mezi lednem 1997 a květnem 2001. Nemocní byli vybráni podle následujících kritérií: došlo k relapsu či progresi po autologní transplantaci; jedná se o myelom produkující měřitelné množství M-Ig; onemocnění je minimálně stabilní po reindukční léčbě; aktivita jaterních enzymů je méně než pětinašobek horní hranice normy; pacient podepsal informovaný souhlas s léčbou; nejedná se o nesecernující myelom; nejedná se o fulminantní myelom; transplantace není kontraindikovaná z jiných závažných důvodů (např. srdeční selhání s NYHA >II, ejekční frakce < 50%; přítomnost jiného nádorového onemocnění (kromě kožních nádorů); jiná závažná choroba s negativním vlivem na délku života), performance status - Karnofsky < 70%.

Základní údaje o nemocných jsou uvedeny v tabulce 1. Medián věku byl 51,7 roků (rozptyl 33-67). V souboru bylo 7 žen a 13 mužů. Jejich vstupní stádium podle Durie-Salmon kritérií bylo následující: 20% - stádium I, 35% stádium II a 45% stádium III. 25% nemocných mělo typ IgA, 60% typ IgG a 15% Bence-Jonesův typ MM. Medián sledování nemocných byl 46,8 měsíců. Nemocní byli postupně rozděleni do následujících skupin experimentální léčby (znamená „+ něco navíc“

Tab. 1. Charakteristika souboru.

Počet	20
Medián sledování (měsíce)	46,8
Muži	13 (65 %)
Ženy	7 (35 %)
IgG	12 (60 %)
IgA	5 (25 %)
Bence-Jones	3 (15 %)
Věk	průměr (SD) 51,7 8.2 rozptyl 33-67
Stádium	I 4 (20 %) II 7 (35 %) III 9 (45 %)

Graf. 1. Schéma T2 modelu.



proti standardní retransplantaci): IL-2 aktivovaný štep – 10 nemocných (50%), pamidronat - 4 nemocní (20%), mini-alogenní transplantace - 2 nemocní (10%), thalidomid 3 nemocní (15%), chemoterapie CED 1 nemocný (5%). Jen dva nemocní měli delší EFS I než 2,5 roku. Šest nemocných mělo relaps do 1 roku, 8 nemocných do 2 let, 4 nemocní do 2,5 roku.

Metody: Základním kamenem T2 modelu je podobná reindukční léčba zakončená identickou myeloablativní léčbou jako při první autologní transplantaci (graf 1). Následná experimentální léčba je podávána s cílem stabilizovat onemocnění na delší dobu než po provedení první autologní transplantace. Pro klíčovou **intraindividuální analýzu** doby do relapsu I (EFS I) a doby do relapsu II (EFS II) je tedy řada proměnných faktorů vyloučena předem, neboť jde o stejného nemocného a reindukční léčba a transplantace léčba je podobná či identická. Jen experimentální léčba a vlastní biologie nemoci může tedy ovlivnit dobu do relapsu II. Přitom je obecně přijímáno, že každý další relaps onemocnění má horší prognózu = je kratší. Principy T2 modelu jsou tedy následující: homogenní skupina nemocných s relabujícím či progredujícím MM po první autologní transplantaci; užití podobného indukčního režimu jako před první transplantací; užití stejného myeloablativního režimu jako při první transplantaci (Melphalan 200mg/m²); experimentální (udržovací) léčba po druhé transplantaci; intra-individuální analýza; srovnání doby do relapsu onemocnění EFS I versus EFS II s tím, že pokud EFS II > EFS I u 25 % nemocných nebo EFS II = EFS I u 50 % nemocných, je experimentální léčba považována za velmi účinnou a měla by být testována již po první autologní transplantaci.

Reindukční léčba

Všichni nemocní dostali reindukční chemoterapii s vysokodávkovaným dexametazonem. V pilotní studii byl zpravidla použitý 4x C-VAD režim obsahující cyklofosamid 600 mg intravenózně (i.v.) ve dny 1, 5 a 15; vinkristin 0.5 mg/den s doxorubicinem v dávce 9 mg/m²/den ve společné infuzi i.v. kontinuálně den 1-4. Dexametazon byl podáván ve standardní dávce 40 mg per os (p.o.) ve dnech 1-4, 10-13, 20-23. Intervaly mezi cykly byly 28 dnů. Jeden cyklus režimu hyper-C-VAD byl zařazen před provedením vlastní autologní transplantace, zvláště u nemocných bez dobré léčebné odpovědi na režim C-VAD. Režim hyper-C-VAD obsahuje eskalovanou dávku cyklofosfamid (600mg/m²/den i.v. ve dny 1, 2, 3), vinkristin (1 mg/den) podaný společně v kontinuální i.v. infuzi s doxorubicinem (25 mg/m²/den) ve dny 4 a 5 a dexametazon 40 mg p.o. ve dny 1-5 a 11-14. Podání GM-CSF (G-CSF) 5ug/kg od 6. dne bylo fakultativní. Dexametazon byl

Tab. 2. Experimentální léčba.

	Experimentální léčba
Skupina 1	IL-2 aktivovaný štěp následovaný IL-2 0,5x10 ⁶ IU/m ² subkutánně (SC) den +1 až +28
Skupina 2	Bisfosfonáty – pamidronat 90mg intravenózně (IV) v 3-týdenních intervalech
Skupina 3	Thalidomid – 100mg perorálně (PO) denně 2-12 měsíc, 100mg obden 13-24 měsíc, 100mg 3 x týdně 25-36 měsíc (redukce pro nežádoucí účinky možná)
Skupina 4	Konsolidace – CED – Cyclofosfamid 300-400mg/m ² (IV) den 1-4, Etoposid 30-40 mg/m ² (IV) den 1-4, Dexametazon 40mg (PO) den 1-4, ve 4-měsíčních intervalech

redukován či zcela vysazen v případě manifestace steroidního nebo dekompenzace stávajícího diabetes mellitus, či při jiném výrazném nežádoucím účinku. U vinkristinu a adriamycinu byla redukce dávky naplánovaná dle zvyklostí pracoviště, nicméně k ní nemuselo být přistoupeno. Pacientům s komplikovaným centrálním žilním přístupem byl doxorubicin a vinkristin podáván v krátkodobé (2 hodinové) i.v. infúzi do periferní žíly. V případě, že nebyla zřejmá po druhém cyklu reindukční chemoterapie žádná léčebná odpověď, bylo již v tomto období přistoupeno k vysokodávkované chemoterapii.

Myeloablativní režim

Identická dávka melfalanu jako při první transplantaci (200mg/m²) byla podána jeden den před podáním autologního štěpu. V případě skupiny s autologním štěpem aktivovaným IL-2 byl štěp zpracován podle již dříve publikované metody (14). V případě alogenního přístupu byl využitý minialogenní přístup (fludarabin a busulfan nebo standardní myeloablativní režim s BUCY).

Experimentální léčba

Pacienti byli postupně zařazováni do 4 skupin (tab.2): IL-2 aktivovaný štěp; pamidronat, thalidomid, konsolidační léčba CED. Všichni nemocní ze skupiny „IL-2 aktivovaný štěp“ dostávali jednoměsíční imunoterapii sestávající z IL-2 subkutánně (s.c.) (Proleukin Chiron; 0,5x10⁶ IU/m² den +1 až den +28) a GM-CSF (Leucamax, Schering-Plough; 300-400 µg/den s.c. ode dne 5-7 po transplantaci až do vzestupu počtu leukocytů nad 5 x 10¹²/l a následnou redukcí dávky GM-CSF na 75 µg/den s.c.

až do konce měsíce spolu s IL-2). Pět posledních nemocných poté od čtvrtého měsíce zahájilo znovu léčbu interferonem alfa 3 MU s.c. 3 x týdně, zatímco prvních pět nemocných nedostalo žádnou jinou specifickou léčbu (celkem 10 nemocných). Skupina nemocných dostávající pamidronat (Aredia) dostávala pamidronat v dávce 90 mg i.v. každé 3 týdny (celkem 4 nemocní). Později byla výrazně akcelerovaná skupina užívající thalidomid, jakožto perspektivní experimentální lék zkoušený v potransplantační udržovací léčbě, v dávce 100 mg denně 2-12 měsíc, 100mg obden 13-24 měsíc, 100mg 3 x týdně 25-36 měsíc, dávku lze upravit dle tolerance (celkem 3 nemocní). Rovněž později byla aktivována poslední experimentální skupina využívající konsolidační chemoterapii CED (cyklofosfamid 300-400 mg/m² i.v. ve dny 1-4, etoposid 30-40 mg/m² i.v. ve dny 1-4 a dexametazon 40 mg p.o. ve dny 1-4) podávané po provedené autologní transplantaci celkem 6 x ve čtyřměsíčních intervalech.

Podpůrná léčba

Standardní použití bisfosfonátů (clodronat 1600 mg/den ve 3-týdenních intervalech) bylo užito u všech nemocných kromě skupiny s pamidronatem. Rutinně byla doporučovaná profylaktická opatření zahrnující podávání intrakonazolu nebo fluconazolu a protivředovou léčbu v době podávání kortikoidů. Biseptol v dávce 960 mg večer byl zpravidla podáván v průběhu reindukční léčby a v průběhu režimu hyper-C-VAD byla podávána širokospektrá antibiotika od 8.dne po podání chemoterapie po dobu 10 dnů nebo do odeznění leukopenie. Ciprofloxacin a fluconazol byly rutinně podávány profylakticky od zahájení transplantace.

Statistická analýza

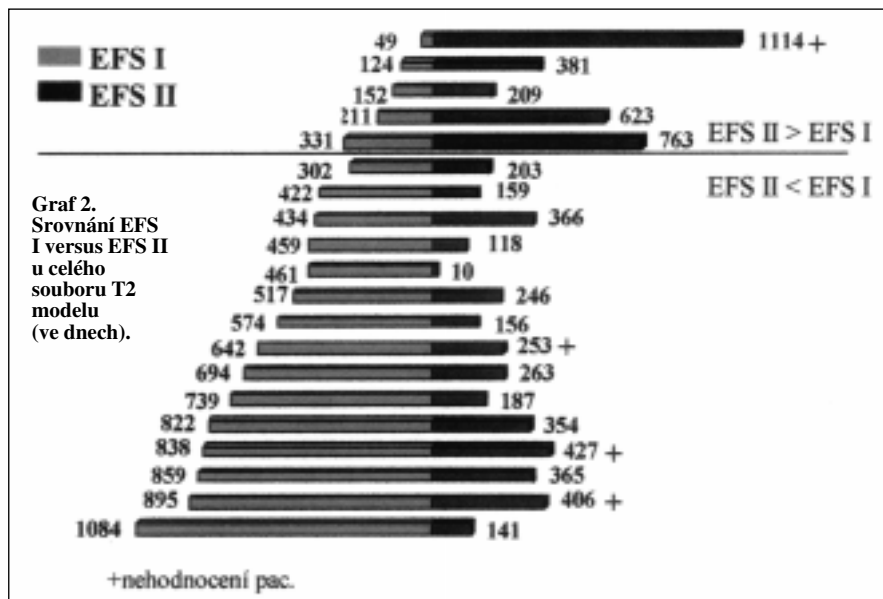
Primární cíl studie, velikost vzorku

T2 model je prospektivní nerandomizovaná multicentrická studie testující experimentální léčbu bez kontrolní skupiny nemocných. Hlavní princip „T2 Modelu“, je srovnání dvou intervalů u stejného nemocného - doba do relapsu I (EFS I) versus doba do relapsu II (EFS II) – intraindividuální analýzou, jež umožňuje vyloučit vliv různé distribuce prognostických faktorů. Podobně je odcloněn i vliv různé chemoterapie, neboť jsou použity velmi podobné indukční i myeloablativní režimy při vstupní léčbě i při léčbě relapsu. Není třeba randomizace. Experimentální terapie tak zůstává jediným faktorem, který může ovlivnit přirozený průběh choroby, pro který platí: EFS II < EFS I u 100 % případů. Proto bude možné dosáhnout významných výsledků i u malé skupiny nemocných, jestliže použitá léčba bude výrazně účinná. Jako „velmi nadějně“

pro další výzkum“ budeme označovat stav, kdy nejméně 30% nemocných dosáhne EFS II ≥ EFS I. Pro takto navrženou studii je nutné závěrečné hodnocení minimálně 24 pacientů v každém rameni studie. Optimalizace velikosti vzorku byla provedena pro závěrečné hodnocení Fisherovým exaktním testem při α=0,05 a β=0,20 (20).

Hodnocení nežádoucích účinků a celkového přežití

Součástí statistického hodnocení bude podrobná analýza výskytu nežádoucích účinků v experimentálních ramenech studie. Data budou hodnocena jako relativní četnosti výskytu nastání jevů nebo jejich kategorizace podle předem stanovených stupnic závažnosti nežádoucích účinků. U všech nemocných bude hodnoceno celkové přežití (OS) definované jako



Tab. 3. Srovnání toxicity první a druhé transplantace.

Toxicita	1. transplantace Stupeň ¹⁾					2. transplantace Stupeň				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nefrotoxicita	85%	10%	–	–	5%	90%	10%	–	–	–
GIT toxicita	35%	35%	20%	–	10%	30%	45%	–	25%	–
Hepatotoxicita	95%	–	5%	–	–	60%	40%	–	–	–
Mukototoxicita	40%	20%	15%	15%	10%	40%	45%	10%	5%	–
Febrilie	45%	55%	–	–	–	15%	85%	–	–	–

¹⁾ Dle SWOG kritérií

Tab. 4. Srovnání hematologické toxicity.

	První TKD Medián (25%;75%)	Druhá TKD Medián (25%;75%)	P-value
Spotřeba Eryl	1 (0;2)	2 (0;4)	0,340
Spotřeba TromboI	1 (0;1)	1 (0;2)	0,250
Dny leukopenie	6 (5;7)	7 (6;10)	0,040
Dny trombocytopenie	4 (3;6)	8 (5;11)	0,003

¹⁾ stupně podle SWOG kritérií

Tab. 5. Srovnání příhojení štěpu.

	První TKD Medián (25%;75%)	Druhá TKD Medián (25%;75%)	P-value
Příhojení leukocytů [dny]	12 (11;12)	12 (11;13)	0,124
Příhojení trombocytů [dny]	13 (12;14)	14 (12;16)	0,632

doba od zahájení léčby do úmrtí pacienta. Hodnocení parametrů přežití bude provedeno Kaplan-Meier analýzou (EORTC 1996).

Výsledky

Srovnání léčebné odpovědi na první a druhou transplantaci
Podle očekávání byla senzitivita na reindukční terapii C-VAD (4x) vysoká (90%). Po vložení cyklu hyper-C-VAD, který již nepřinesl zásadní posun v léčebných odpovědích a v novějších úpravách protokolu byl opuštěn, podstoupili nemocní identickou myeloablativní léčbu jako při první transplantaci. Léčebná odpověď na druhou transplantaci byla proti první transplantaci ve 45 % lepší (9 pacientů), v 35 % stejná (7 pacientů) a ve 20% horší (4 pacienti).

Srovnání toxicity první a druhé transplantace

Z níže uvedených dat v tabulkách vyplývá, že opakování myeloablativního režimu mělo velmi podobnou toxicitu (Tab. 3,4), která obvykle nepřekročila st.II dle SWOG kritérií. Nejčastější a nejzávažnější ze sledovaných parametrů byla mukositida, ale mezi první a druhou transplantací byly statisticky významné rozdíly (Tab. 3). Také příhojení štěpu bylo podobně nekomplikované jako u první transplantace (Tab. 4,5), i když doba s $Leu < 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $< 50 \times 10^9/l$ byla o 1 den, respektive o 4 dny delší při druhé transplantaci, což bylo statisticky významné. Peritransplantační mortalita byla 5% (1/20) a jejím důvodem byla pseudomonádová sepsé právě u nemocného rezistentního na podanou reindukční léčbu. Toxicita ve všech experimentálních ramenech je dále sledována.

Srovnání parametrů autologního štěpu první a druhé transplantace

Při první transplantaci byl medián 5,39 x 10⁶/kg CD34+ buněk a 6,18 x 10⁶/kg CD34+ buněk autologního štěpu u druhé transplantace, medián 19,74 x 10⁴/kg CFU-GM u první transplantace a 26,60 x 10⁴/kg CFU-GM u transplantace druhé (Tab.5).

Srovnání EFS I versus EFS II

Do 31.května 2001 zrelaboval MM u 15 pacientů (15/20). Celkem u 5 nemocných bylo dosaženo prodloužení EFS II versus EFS I. Jedno se o jednoho nemocného ve skupině s pamidronatem a 2 v rameni s užitím alogenní transplantace (graf 2). Jedinou homogenní skupinou je prozatím skupina deseti nemocných s „IL-2 aktivací“. U 20% nemocných (2/10) v „IL-2 skupině“ bylo zaznamenáno prodloužení EFS II oproti EFS I. Medián doby do relapsu I (EFS I; od data první transplantace do relapsu/progrese) byl v celém souboru dvaceti pacientů 15,2 měsíců, medián doby do relapsu II (EFS II; od data druhé transplantace do relapsu/progrese) byl v celém souboru 9,9 měsíců, medián celkového přežití (OS; od začátku léčby po smrt nemocného) byl k uvedenému datu 62,8 měsíců, 95% nemocných (19/20) k datu hodnocení (31.května 2001) žilo.

Diskuse

Opakovaná transplantační léčba patří mezi nejúčinnější metody léčby relabujícího MM (18). Výše jsou uvedeny naše první zkušenosti, které lze označit za povzbudivé (1). Je třeba předeslat, že jde o soubor nemocných s mimořádně nepříznivou prognózou. Jde o nemocné, kteří po první transplantaci velmi brzy zrelabovali. Jen 2 z dvaceti nemocných měli dobu do relapsu delší než 2,5 roku a u šesti nemocných se objevila nová aktivita onemocnění dokonce do prvního roku od provedení první autologní transplantace. V této pilotní studii jsme měli za cíl potvrzení schůdnosti retransplantační a nastavení systému vyhodnocení pro nastavbovou experimentální část. Důležité v hodnocení tedy byla tolerovatelnost postupů a srovnání toxicity a nežádoucích účinků dvou podobných režimů. Celkové přežití je i u takto prognosticky nepříznivé skupiny nemocných větší než 5 let, což je povzbudivým zjištěním obecně.

Parametry příhojení autologního štěpu periferních kmenových buněk byly podobné u první i druhé transplantace, nebyly statisticky významné rozdíly a podobný závěr přineslo srovnání hodnocení nehematologických toxicit, které obvykle nepřekročily st.II dle SWOG kritérií (tab. 3, 5). Vyjimkou byla hematotoxicita; doba trvání leukopenie i trombocytopenie byla významně delší u druhé transplantace (o 1, resp. 4 dny) (tab.5), klinicky však nevýznamná. Opakovaná transplantace je tedy bezpečnou, velmi dobře tolerovanou metodou léčby relabujícího MM.

V článku je uvedeno srovnání EFS II versus EFS I u nemocných celého souboru. U pěti nemocných došlo k prodloužení EFS II proti EFS I – u dvou ve skupině „s IL-2 aktivací“, u 1 ve skupině s bisfosfonáty a 2 ve skupině s mini-alogenní transplantací (graf 1). Prodloužení EFS II při použití alogenního přístupu u dvou nemocných bylo v pravdě očekávaným jevem, který dokladuje známou sílu reakce štěpu proti myelomu. V práci prezentujeme data první zhodnocené skupiny – skupiny s užitím autologního štěpu aktivovaným IL-2 s následnou imunoterapií IL-2. Výsledky považujeme za spíše negativní, byť k přesnému stanovisku bychom potřebovali zhodnotit nejméně 24 nemocných. Jen 20% pacientů (2 z 10) dosáhlo EFS II > EFS I. Z důvodů objevení se několika efektivnějších léčebných přístupů, především thalidomidu (9), jsme zařazování do této skupiny předčasně ukončili.

Optimální udržovací léčba stále není známa. Nové přístupy jako intenzivní konsolidační chemoterapie (10), použití thalidomidu (9) či vakcinace dendritických buněk (17) jsou právě zkoušeny. Testování nových perspektivních přístupů pomocí T2 modelu může mít zásadní význam pro vědeckou veřejnost, i když zhodnocení první skupiny nemocných s imunoterapeutickým přístupem (IL-2 aktivovaným štěpem) bylo s negativním výsledkem. Nebyl prokázán zásadní přínos této metody (u všech nemocných již došlo k relapsu MM). Studie je v nynější podobě zaměřena na zhodnocení perspektivního thalidomidu, který ve studiích fáze II prokázal mimořádný léčebný efekt i u relabujících, progredujících a rezistentních nemoc-

ných s MM (8, 9). Pokud nemocní nesplňují kritéria možnosti této léčby (především kvůli periferní polyneuropatii), jsou nemocní zařazeni do skupiny s konsolidační konvenční chemoterapií CED. I tento postup je považován za postup, který může být přínosem pro prodloužení doby do relapsu i dlouhodobého přežití (10). Celá studie přímo navazuje na studii 4W České myelomové skupiny a nepřímou tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie pro nemocné s MM (1, 3).

Závěr

Naše zkušenosti s retransplantací u relabujících nemocných s MM jsou pozitivní: (1) Opakování transplantace je schůdnou metodou, kterou lze zařadit mezi nejúčinnější postupy při léčbě relapsu onemocnění; (2) Přihojení štěpu a toxicita je akceptovatelná a hodnocené parametry byly srovnatelné s parametry při první transplantaci; (3) Testování perspektivních nových léků pomocí tohoto modelu může být zásadním přínosem pro vědeckou veřejnost, byť naše první hodnocení imu-

noterapie takto zkoušené mělo výsledek negativní. V současnosti se jeví jako perspektivní lék pro léčbu relapsu i nově diagnostikovaných nemocných s MM thalidomid. Proto je v současnosti studie zaměřena přednostně na užití thalidomidu, u kterého máme za cíl vytvořit první ucelenou skupinu s dostatečným počtem nemocných (minimálně 24), se zhodnocením efektu této udržovací léčby. Pokud nemocní nesplňují kritéria možnosti této léčby, jsou zařazeni do skupiny s konsolidační konvenční chemoterapií CED. I tento postup je považován za přístup, který může být přínosem k prodloužení doby do relapsu i dlouhodobého přežití. Celá studie přímo navazuje na studii 4W České myelomové skupiny a nepřímou tak podporuje dlouhodobé přežití, respektive přínos naší léčebné strategie pro nemocné s MM.

Poděkování:

Silvii Vostrejšové a Věře Nykodýmové za významnou pomoc při zpracovávání údajů. Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR 00065269705.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Králová et al.: Terapie mnohočetného myelomu (Therapy of multiple myeloma. Press: Opuscula Haematologica, Masaryk University Brno, 1993; 1-220.
2. Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J., Ščudla, V., Vorlíček, J. (1999) Mnohočetný myelom a další monoklonální gamopatie. Masaryk Univerzity Press, Brno, pp 370
3. Adam, Z., Krejčí, M., Bačovský, J., Hejlová, N., Kuča, B., Švojkrová, M., Fraňková, H., Gumulec, J., Janča, J., Vepřek, K., Januška, B., Lehanka, F., Rezek, Z., Praskač, P., Cahová, S., Vránová, M., Papajík, T., Králová, E., Novotná, J., Ščudla, V., Koza, V., Drbal, J., Faber, E., Mareschova, I., Hájek, R. (1998) Treatment of multiple myeloma with myeloablative chemotherapy followed with autologous transplantation and maintenance therapy with interferon or interferon and dexamethasone. *Internal Medicine*, 44, 400-408.
4. Aparicio, A., Gardner, A., Tu, Y. et al. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia*, 1998, roč. 12, s. 220 - 229.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
6. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T.T. (2001) Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the „Inter Groupe Francophone du Myeloma“ (IFM). VIII. International Myeloma Workshop, Banff Canada, Abstracts book, 28 (S15).
7. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-793.
8. Barlogie, B., Spencer, T., Tricot, G., Zeldis, J., Munshi, N., Zangari, M., Badros, A., Toor, Shaughnessy, A. (2000) Long term follow up of 169 patients receiving a phase II trial of single agent thalidomide for advanced and refractory multiple myeloma (MM). *Blood*, 96 (Suppl 1); 514a (abstr 2213).
9. Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E., (2001) Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol.*, 28(6):577-82.
10. Desikan, R., Fassas, A., Munshi, N., Badros, A., Zangari, M., Toor, A.,

- Morris, C., Barlogie, B., Tricot, G. (2000) Intensive consolidation therapy after tandem transplants further improves the outcome of multiple myeloma (MM) patients. *Blood*, 96 (Suppl 1), 168a (abstr 730).
11. Hájek R., Adam Z., Krivanova A., Doubek M., Koristek, Z., Vorlicek, J. (1998) Current role of immunotherapy in multiple myeloma. *Acta Medica Austriaca*, 3, 79-86.
12. Hájek, R., Butch, A.W. (2000) Dendritic Cell Biology and the Application of Dendritic Cells to Immunotherapy of Multiple Myeloma. *Medical Oncology*, 17, 2-15
13. Hájek R, Vášová I, Adam Z and Mayer J: New approaches to management of multiple myeloma. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 91-98.
14. Hájek R., Kořístek Z., Vinklářková J., Janovská E., Klabusay M., Doubek M., Dvořáková D., Bourková L., Dušek L., Büchler T., Adler J., Adam Y., Penka M., Mayer J. a Vorlíček J.: Interleukin – 2 activation of hematopoietic stem cells. *Acta Medica Austriaca* 2002, 2, s. 61-67
15. Krivanová A., Hájek R., Adam Z., Krejčí M. et al.: T2-MODEL – a clinical experimental model for evaluation of the effect of the new experimental perspective approaches in multiple myeloma patients (the result of pilot study). *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25 (Suppl 1): 223 (abstr. 713)
16. Lokhorst, H.M., Liebowitz, D. (1999) Adoptive T-cell therapy. *Seminars of Hematology*, 36 (Suppl 3), 26-29.
17. MacKenzie, M., Strang, G., Peshwa, M., Sopapan, J., Valone, F. (1998) Phase I/II trial of immunotherapy with idiotype-loaded autologous dendritic cells (APC8020) for refractory multiple myeloma. *Blood*, 92 (Supplement 1), 108a (abstract).
18. Singhal S, Tricot G, Jagganath S. et al.: Outcome of relapse after transplantation in myeloma. *Blood* 1996b; 88, 10 (Suppl 1): 611a (abstr 2433)
19. Sirohi B., Powles R., Singhal S., Treleaven J., Kulkarni S., Sankpal S., Goyal S., Horton C., Mehta J.: Second high-dose melphalan autografts for myeloma patients relapsing after one autograft: results equivalent to tandem transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29 (Suppl 2), S 12 (abstr 121)
20. Zar, J.H. (1984) Biostatistical analysis. 2nd edition. *Prentice Hall*. London, pp. 686.

KLINICKÁ STUDIE CMG 2002 - OZNÁMENÍ ZAHÁJENÍ NOVÉ MEZINÁRODNÍ RANDOMIZOVANÉ KLINICKÉ MULTICENTRICKÉ STUDIE ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY

CLINICAL TRIAL CMG 2002 – START OF THE NEW INTERNATIONAL MULTICENTRIC RANDOMIZED TRIAL SPONSORED BY CZECH MYELOMA GROUP

KREJČÍ M., HÁJEK R.

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA, kancelář Jihlavská 20, Brno 639 00, Česká republika, r.hajek@fnbrno.cz, tel. 420 5 47192413

Souhrn: Česká myelomová skupina zahájila 15.3.2002 novou klinickou studii s označením CMG 2002, na které se bude podílet více než 55 center v České republice a Slovenské republice. Základní vstupní schéma, vstupní kritéria a časová rozvaha je obsahem tohoto oznámení.

Klíčová slova: myelom, randomizovaná studie

Summary: New randomized trial of Czech Myeloma Group for newly diagnosed patients with multiple myeloma was started on March 15, 2002. Shortcut of the new trial is CMG 2002. Basic schedule of the trial CMG 2002, inclusion criteria and timing of the trial is the content of this brief introduction of the trial CMG 2002.

Key words: myeloma, randomized trial

1. Úvod

V březnu roku 2002 byl ukončen náběr nemocných do klinické studie 4W, jejíž průběžné výsledky jsou uvedeny výše. Současně Česká myelomová skupina zahájila náběr do nové velké randomizované multicentrické klinické studie. Studii nejčastěji uvidíte označenou zkratkou „CMG 2002“, neboť úplný název studie je poměrně dlouhý („Interferon alfa po provedení autologní transplantace oproti udržovací léčbě interferonem alfa po provedení autologní transplantace a konsolidační chemoterapie CED u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem“).

Nová studie CMG 2002 pokračuje v trendu 90-tých let a podobně jako ve studii 4W nabízí všem vhodným nemocným do 65 let věku s nově diagnostikovaným MM optimální léčebný přístup současnosti - vysokodávkovanou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Při této léčbě je dosaženo vyššího počtu léčebných odpovědí a delšího průměrného přežití nemocných (nejméně o 1 rok) než při standardní chemoterapii (2, 3, 6). Tento postup dnes považujeme za standardní léčebný krok s velmi dobrými léčebnými výsledky a nízkým rizikem pro nemocné, neboť úmrtnost při vlastní transplantaci je dokonce nižší než v průběhu standardní indukční léčby (viz výsledky klinické studie 4W uvedené v této publikaci).

Přestože jsou výsledky transplantační léčby nadějně, zůstává MM i nadále nevyléčitelným onemocněním a relaps onemocnění je stále neodvratnou skutečností. Přitom více než 2/3 nemocných dosáhne zpravidla velmi dobré remise onemocnění. Patříme mezi výzkumné skupiny spadající klíčový bod pro **udržení onemocnění v dlouhodobém klidu** ve volbě potransplantační strategie, kde se nachází i výzkumný cíl studie CMG 2002. Nemocní jsou randomizováni do dvou skupin dostávajících rozdílnou potransplantační léčbu. Metaanalýza řady randomizovaných studií prokázala, že použití interferonu alfa (IFN) prodlužuje dobu do relapsu onemocnění (EFS) asi o 6 měsíců a celkové přežití (OS) asi o 5 měsíců, jestliže je IFN použit po standardní léčbě (9). Data z registru EBMT podporují podávání IFN po provedení transplantace, u nemocných reagujících na léčbu bylo pozorováno prodloužení EFS a OS (4). Z jiných postupů jsou v rámci potransplantační léčby zkoušeny různé typy imunoterapie, konsolidační chemoterapie, inhibitory angiogeneze a další (1, 7, 8). V některých klinických studiích byl analyzován význam podání několika cyklů chemoterapie po transplantaci (5, 7). Jedním z neméně důležitých záměrů České myelomové studie realizovaný prostřednictvím klinických studií je zajistit dostupnost účinnějších léčebných metod co nejvíce nemocným. Velký důraz je proto kladen na spolupráci regionálních hematologů a onkologů s transplantačními centry. Do studie CMG 2002 se zapojila všechna transplantační centra v České republice a přibližně 3 transplantační centra ve Slovenské republice. Prav-

děpodobná je spolupráce nejméně 50-60 hematologů a onkologů na společném projektu ve dvou blízkých zemích. Plánovaný je náběr nejméně 300 nemocných, respektive randomizace nejméně 250 nemocných po provedení autologní transplantace. Jen při dokonalé spolupráci může být předpokládaného počtu nemocných dosaženo. Níže jsou uvedeny základní údaje o zahájené klinické studii včetně důležitých kontaktních adres.

2. Cíle studie

Hlavní cíl: zhodnotit možný přínos několika cyklů konsolidační chemoterapie CED (cyklofosamid, etoposid, dexametazon) po transplantaci s následnou udržovací léčbou IFN oproti samotné udržovací léčbě IFN po transplantaci.

Primární výstupy: Doba do relapsu onemocnění (od dne transplantace do relapsu či progresse onemocnění dle kritérií EBMT). Dlouhodobé přežití (od vstupu do studie = den zahájení léčby po úmrtí nemocného).

Vedlejší cíle studie: zhodnotit léčebnou odpověď na jednotlivé etapy léčby, zvláště porovnat indukční část (VAD & VID). Podobně zhodnotit toxicitu léčby a zvláště toxicitu léčby a kvalitu života po transplantační léčbě.

Sekundární výstupy: léčebná odpověď dle kritérií EBMT, toxicita léčby dle kritérií WHO, kvalita života dle kritérií EORTC

3. Vstupní kritéria:

Do CMG 2002 lze zařadit pacienty s nově diagnostikovaným sekrečním MM do 65 let věku bez přítomnosti jiného závažného onemocnění, které by bylo kontraindikací transplantační léčby. Samozřejmostí je plná informovanost nemocného o léčebném postupu a podepsání informovaného souhlasu s účastí v CMG 2002 před začleněním pacienta do studie, rovněž tak schválení etickou komisí nemocnice, povolení SÚKL či ŠUKL a pojištění nemocných v klinické studii.

Kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení (vstupní kritéria):

- stádium I, II, III mnohočetného myelomu podle kritérií Durie-Salmon (Durie Cancer 1975). Je vyžadována jasná indikace k léčbě. Stádia II a III jsou automatickou indikací k léčbě, u stádia I vždy nutno zdůvodnit zahájení léčby.
- jedná se o sekreční myelom s přítomností paraproteinu v séru či moči s možností vyjádření kvantity monoklonálního proteinu v g/l
- nemocní dříve neléčení chemoterapií
- věk nemocných od 18 do 65 let (výjimečně je možné zvážit zařazení nemocných až do 70 let v případě dobrého biologického stavu nemocného a nekomplikovaného průběhu léčby)
- pravděpodobnost přežití minimálně 6 měsíců

- adekvátní jaterní funkce: bilirubin, ALT a AST < 3,0 x norma
- podepsaný informovaný souhlas s účastí na studii
- souhlas etické komise se studií při registraci nemocného

Kritéria pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vylučující kritéria):

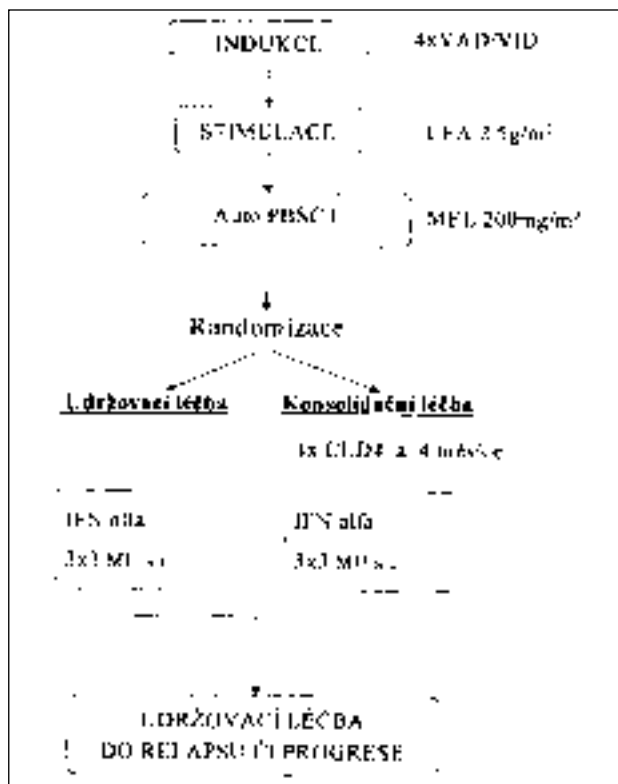
- nesekreční, solitární, extramedulární myelom nebo MM s nemožností přesného určení množství monoklonálního paraproteinu v g/l, MM předléčený 2 a více cykly chemoterapie nebo dříve léčený MM
- lékařské, sociálně-ekonomické či psychické faktory, které by bránily nutné spolupráci na studii
- nemocný s jiným závažným onemocněním a kontraindikací pro intenzivní léčbu MM*
- manifestní srdeční selhávání (NYHA stupeň III-IV) nebo ejekční frakce levé komory menší než 50 %
- je přítomno závažné plicní onemocnění (zhoršení výsledků funkčního vyš. plic pod 50 % náležitě hodnoty)
- jiné nádorové onemocnění léčené během posledních 5 let, výjimkou jsou bazaliomy či carcinoma in situ
- pozitivní těhotenský test nebo kojení

* závažná renální insuficience není kontraindikací zařazení do studie, jde-li o myelomovou ledvinu

4. Léčba

Léčebné schéma studie CMG 2002 je uvedeno v tabulce 1. Všich-

Tabulka 1: Léčebné schéma klinické studie CMG 2002.



ni nemocní dostanou zprvu 4 série chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) nebo VID (vinkristin, idarubicin, dexametazon). Poté následuje šetrný ambulantně proveditelný stimulační režim (cyklofosamid 2,5 g/m² den 1. + G-CSF 5 µg/kg od dne 3.) s následným sběrem periferních hematopoetických buněk (PBSC). Pak je provedena autologní transplantace PBSC, jako přípravný předtransplantační režim je podáván melfalan 200 mg/m². Po úplné obnově krvetvorby budou pacienti randomizováni do 2 skupin. První skupina bude dlouhodobě užívat IFN v dávce 3 x týdně 3 milióny jednotek podkožně až do relapsu či progresse onemocnění. Druhá skupina bude léčena zprvu 4 cykly chemoterapie CED v čtyřměsíčních intervalech (cyklofosamid 300-400 mg/m² den 1-4, etoposid 30-40mg/m² den 1-4 a dexametazon 40 mg p.o. den 1-4), poté bude rovněž aplikován IFN v dávce 3x týdně 3 milióny jednotek s.c. dlouhodobě až do známké progresse či relapsu nemoci. Detaily o klinické studii CMG 2002 i další informace najdete na www.myeloma.cz, na vyžádání zašleme klinický protokol studie. V tabulce č. 2 jsou stručně uvedeny základní informace a časový plán klinické studie.

5. Závěr

Do klinické studie CMG 2002 bylo prozatím za 4 měsíce zařazeno prvních 20 pacientů. Chtěli bychom požádat všechny hematology a onkology v České i Slovenské republice o spolupráci na klinické studii CMG 2002. Bližší informace a podrobnosti zájemcům rádi sdělíme. Na internetových stránkách (www.myeloma.cz nebo www.myeloma.cmg.cz) naleznete informace o nejbližších transplantačních centrech. Na telefonu 420 5 4719 2413 vám sdělíme všechny nezbytné údaje pro spolupráci a rovněž pomůžeme při zahájení klinické studie. Česká myelomová skupina je garantem klinické studie a věříme, že při společné práci budeme ještě úspěšnější než v případě klinické studie 4W. Děkujeme předem.

Tabulka 2: Základní údaje o klinické studii CMG 2002 a její časový plán.

Hlavní řešitel:	Roman Hájek, Vlastimil Ščudla, Ivan Špička
Referenční centra:	Bánska Bystrica, Bratislava 2x, Brno, Hradec Králové, Košice, Martin, Plzeň, Praha 2x, Česká myelomová skupina
Sponzor studie:	Prospektivní multicentrická randomizovaná
Typ studie:	300 nemocných zařazených/250 nemocných randomizovaných.
Počet nemocných:	48 měsíců.
Náběr nemocných:	do úmrtí nebo do ukončení vyhodnocení studie.
Sledování nemocných:	Vyžadované minimum je 60 měsíců po provedení transplantace.
Časové periody dle plánu:	
- indukční léčba (4x vstupní chemoterapie á 4 týdny)	1.- 4. měsíc
- stimulace a sběr štěpu (trvá asi 14 dnů)	5. měsíc
- provedení autologní transplantace (14-21 dnů)	6. měsíc
- randomizace do dvou skupin	7.- 8. měsíc (1. měsíc po TKD)
- zahájení udržovací léčby IFN (1. skupina)	8. měsíc (2. měsíc po TKD)
- zahájení chemoterapie po transplantaci (2. skupina)	10. měsíc (4. měsíc po TKD)
- zahájení udržovací léčby IFN (2. skupina)	24. měsíc (18. měsíc po TKD)
- sledování všech nemocných	do úmrtí (minimum 60 měsíců po transplantaci)

Literatura:

1. Anderson K. C. et al.: Novel biologically based therapies for myeloma. VIII. International Myeloma Workshop, Banff Canada 2001, Abstract book, 46 (S27).
2. Attal M., Harousseau J. L., Stoppa A. M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1996, 335: 91-97.
3. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D. H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89: 789-793.
4. Björkstrand B., Svensson H., Goldschmidt H. et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2001; 27: 511-515.
5. Desikan R., Fassas A., Munshi N. et al.: Intensive consolidation therapy after

- tandem transplants further improves the outcome of multiple myeloma (MM) patients. Blood 2000, 96: (Suppl 1), 168a (abstr. 730).
6. 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. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000, 95: 7-11.
7. Powles R., Sirohi B., Kulkarni S. et al.: Acute lymphoblastic leukaemia-type intensive chemotherapy to eliminate minimal residual disease after high-dose melphalan and autologous transplantation in multiple myeloma - a phase I/II feasibility and tolerance study of 17 patients. Bone Marrow Transplant 2000, 25: 949-56.
8. Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1999, 341: 1565-1571.
9. Wheatley K.: A meta-analysis of trials of interferon as therapy for myeloma. VII. International Multiple Myeloma Workshop, Stockholm Sweden 1999, Abstract book, S5

¹INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO²ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN BRNO

Korespondence: Doc. MUDr. Roman Hájek, CSC., Interní hematologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, Brno 639 00; e-mail r.hajek@fnbrno.cz

Souhrn: Autologní transplantace je považována za první léčebnou volbu u dobře definované velké skupiny nemocných mladších 65 let s mnohočetným myelomem. Snižuje výrazně nádorovou masu a významným způsobem prodlužuje přežití nemocných oproti standardní léčbě. Bohužel nedochází k vyléčení nemocných. Na konci minulého století byl zjištěn výrazný protimyelomový účinek u nového typu protinádorových tzv. „biological based“ léků. Jejich zkoušení a intenzivní výzkum byl iniciován klíčovým zjištěním, že nejbližší aktivní vazby a vztahy myelomových buněk s okolními buňkami – tzv. mikroprostředí nádorových buněk – hraje klíčovou roli v podpoře růstu a přežívání myelomových buněk, rezistenci na protinádorové léky a migraci myelomových buněk. Tato nejnovější generace léků s protimyelomovým účinkem interferuje s jednou nebo více těmito reakcemi či vazbami mezi nádorovou buňkou a jejím okolí. Blokuje tak růst myelomových buněk a myelomové buňky jsou směřovány ke smrti. Tyto léky, známe jako antiangiogenní, imunomodulační (IMiDs - immunomodulatory drugs), cytokiny selektivně inhibující léky (SelCIDs - selective cytokine inhibitory drugs) a protinádorové vakcíny. Mají pravděpodobně potenciál k dalšímu zlepšení současných léčebných výsledků a to pravděpodobně v kombinaci se současnou známou nejlepší léčebnou strategií.

Klíčová slova: myelom – imunomodulační léky - angiogeneze

Summary: Autologous transplantation may be considered as first-line treatment for a well-defined subgroup of multiple myeloma (MM) patients younger than 65 years. It decreases the tumor burden and significantly prolongs survival, but, unfortunately, has no curative potential. The era of novel biologically-based therapies for MM began in the late '90s with the finding that bone marrow microenvironment plays a key role in promoting growth, survival, drug resistance, and migration of myeloma cells. Novel therapies in myeloma interfere with these processes in a variety of ways. They inhibit myeloma growth and induce cell death. Newer therapies, such as immune-based therapies, antiangiogenic drugs, immunomodulatory drugs (IMiDs), selective cytokine inhibitory drugs (SelCIDs) could further improve long-term therapeutic results in multiple myeloma, probably when administered in combination with current therapies.

Key words: myeloma, immunomodulatory drugs, angiogenesis

Úvod

Po dlouhé době neúspěšných zkoušení různých kombinací konvenčních chemoterapeutických režimů lze zpětně na začátku nového tisíciletí hodnotit, že zavedení autologních transplantací v 90-tych letech dvacátého století bylo jedním z průlomových kroků v léčbě mnohočetného myelomu (1). Zavedení této metody přineslo zásadní prodloužení doby do relapsu onemocnění a celkového přežití, a to v průměru o 12-18 měsíců oproti konvenční léčbě (1, 7). Mnohočetný myelom (MM) tak patří mezi jednu z mála diagnóz, u kterých je provedení autologní transplantace přínosem. V kombinaci s krátkou indukční léčbou je pro nemocné mladší 65 let léčebnou strategií první volby (9). Jde o postup celosvětově akceptovaný a mimořádně rozšířený i díky své únosné zátěži a malému riziku pro nemocné, jak podrobně rozebráno ve výše uvedených článcích. Postup nevede k vyléčení. Podobně je tomu u alogenního přístupu v jakémkoliv jeho modifikaci. Rozdílem oproti autolognímu přístupu zůstává jeho minimální aplikovatelnost díky věku a nutnosti nalezení vhodného dárce, přestože se rizika tohoto postupu dnes díky kvalitní podpůrné léčbě, řešení infekčních komplikací a zavedení miniallogenních postupů výrazně snížila (1). V této chvíli běží pod záštitou EBMT první nerandomizovaná klinická studie s potenciálem odpovědět na otázku, zda je alogenní přístup přínosem oproti provedení standardní autologní transplantace.

V druhé polovině devadesátých let byl náhodně zjištěn mimořádný protimyelomový účinek thalidomidu a dalších nejméně 10-20 let bude věnováno testování thalidomidu a jemu podobných léků (29). Mezi klíčová témata nejen u myelomu patří angiogeneze – novotvorba cév, neboť přinejmenším část účinku léků nové generace je antiangiogenní (4). Běžně se dnes setkáme s novými typy protinádorových tzv. biologických léků (4, 20) a seznamujeme se se zkratkami IMiDs znamenající imunomodulační léky (immunomodulatory drugs). Podobně pak SelCIDs, což znamená cytokiny selektivně inhibující léky (selective cytokine inhibitory drugs). Nad rámec tohoto sdělení lze uvést, že u řady nádorů je zkoušena řada tzv. „target drugs“ – cílených

léků zpravidla ovlivňujících jednu či několik klíčových cest v životě nádorové buňky tak, aby došlo k její smrti (5). Klasickým příkladem je použití STI 571 (Glivec) u chronické myeloidní leukémie.

Podobně výzkumné týmy a zvláště pak farmaceutické firmy, vytváří různé typy monoklonálních protilátek, z nichž bohužel ani jedna zatím u mnohočetného myelomu nezaznamenala takový léčebný účinek jako například anti CD20 (Rituximab) u vybraných typů lymfomů. Mimořádně aktivní výzkumnou oblastí u MM je oblast protinádorových vakcín (13). Rozbor této problematiky lze najít v článku dr. Büchlera, který je součástí tohoto suplementa. Zde chceme jen připomenout, že přes nepochybný pokrok v této oblasti, zůstává použití protinádorových vakcín u MM stále experimentální oblastí, která na základě výsledků prvních 6 let spíše zůstává za očekáváním do ní vloženého (13). Lze rovněž ukázat, kde se stala klíčová změna v přístupu výzkumníků na konci devadesátých let při zkoumání účinku nových léků u MM. Touto změnou je definování zásadního významu mikroprostředí myelomových buněk pro jejich další chování. Nejbližší aktivní vazby a vztahy myelomových buněk s okolními buňkami hrají klíčovou roli v podpoře růstu a přežívání myelomových buněk, rezistenci na protinádorové léky a migraci myelomových buněk (4,5, 15). Nejnovější generace testovaných léků jsou proto testovány v nových experimentálních modelech myelomu in vitro, které simulují podmínky myelomových buněk v organismu (4, 20, 21). Vytvoření takových modelů trvalo výzkumníkům řadu let a mají je k dispozici jen ty nejvyspělejší výzkumné týmy. Takto byla objevena účinnost řady nových molekul především ze skupiny IMiDs, jejíž protimyelomový účinek je daný interferencí účinné látky s jednou nebo více reakcemi či vazbami mezi nádorovou buňkou a jejím okolí. Výsledkem je zablokování či zpomalení růstu myelomové buňky, její nasměrování k smrti či změna rezistence (4).

Níže je uveden velmi stručný přehled nových perspektivních léků testovaných u mnohočetného myelomu v současnosti. V tabulce 1 je uveden stručný přehled nově zkoušených léků.

Přehled nových léčiv

THALIDOMID a skupina imunomodulačních léků (imunomodulace & angiogeneze)

Část účinku léků ze skupiny imunomodulačních léků (IMiDs) je antiangiogenní (4). Thalidomid byl prvním klinicky zkoušeným lékem této skupiny, někdy je považován spíše za jen antiangiogenní lék (29). Angiogeneze je novotvorba cév. Podrobněji je vysvětlena spolu s účinností thalidomidu v následujícím společném sdělení s pražskými kolegy, kteří již dříve publikovali své první zkušenosti s použitím thalidomidu u MM (25). IMiDs mají signifikantně vyšší imunomodulační aktivitu než thalidomid. Zprávy z prvních studií ukázaly, že IMiDs mohou zvyšovat proliferaci T lymfocytů, aktivitu NK buněk, zvyšovat u různých typů buněk produkci IL-2, IL-12, protizánětlivých cytokinů včetně IL-10, a naopak snižovat či blokovat produkci prozánětlivých cytokinů typu TNF alfa, IL-1 beta, a jiných (4, 16, 17). Výsledným efektem IMiDs tedy může být přímý i nepřímý inhibiční efekt na růst myelomových buněk (obecně nádorových buněk, neboť tyto léky jsou zkoušeny u řady nádorů). Nejasný je význam IMiDs při oslabení rezistence myelomových buněk na jiná cytostatika a některé jejich účinky jsou označovány jako jasně anti-angiogenní (4).

Thalidomid je velmi dobře účinný u relabujících či refrakterních myelomů, zvláště pak v kombinaci s dexametazonem (10). Běží ne jedna, ale nejméně 5 velkých randomizovaných klinických studií fáze III zkoušející zařadit thalidomid do indukční či udržovací léčby a to u nově diagnostikovaných nemocných. Věrohodné zhodnocení jeho přínosu bude možné nejdříve za 5-7 let. V této době bylo thalidomidem odléčeno několik tisíc nemocných. Je zřejmé, že lék má řadu nežádoucích účinků včetně proslule známé nešťastné teratogenity. Je to lék vyvinutý v padesátých letech a rozhodně nebyl vytvářen s cílem léčit myelom. Logicky tedy farmaceutické firmy (krok udává firma Celgene) vyvinuly další léky ze skupiny nazývané IMiDs (17). Jde o perorální analogy thalidomidu s výrazně lepším bezpečnostním a toxickým profilem, bez teratogenity a současně o několik řádů in vitro účinnější (např. pro Actimid je udávána 15 000 x vyšší inhibiční aktivita TNF alfa oproti thalidomidu). Z výzkumné líhně firmy Celgene sem patří nejedle zkoumaný Revimid (CC-5013) ve fázi II. Nejnověji pak Actimid (CC-4047), o jehož účinnosti ve fázi III klinické studie hovořil dr. Schey poprvé toto léto na kongresu ISEH 2002 (International Society of Experimental Hematology) v Montrealu (28). Z celkem 18 relabujících či rezistentních nemocných dosáhlo 44 % (8/18) nejméně parciální remisi včetně jedné CR. Limitující toxicitou byla neutropenie a trombóza, doposud nebyla definovaná maximální tolerovatelná dávka (28). Australská firma Progen Industrie nedávno ohlásila zahájení klinické fáze II léku s označením PI-88, který výrazně inhibuje angiogenezi a metastatický proces obecně. Nutno podotknout, že v této chvíli se ve světě zkouší více než 50 antiangiogenních léků, z nichž řada z nich jsou přímými inhibitory jako např. bevacizumab (anti VEGF), který je silným inhibitorem proangiogenního vaskulárního endoteliálního faktoru (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor).

Mezi angiogenní léky je řazen Neovastat (AE-941; Aeterna Laboratories, Quebec City, Canada) je přírodní produkt získaný z chrupavky, v tomto případě z chrupavky žraloka. Bylo prokázáno, že Neovastat blokuje metaloproteinázy, skupinu enzymů mající důležitou roli v migraci a růstu nádoru. Rovněž byl prokázán antiangiogenní účinek Neovastatu související s obsazením míst receptoru pro angiogenní faktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Výsledky multicentrických fází II nejsou doposud plně k dispozici, v případě je fáze III i u nemocných s MM (14). Zdá se však, že výsledky nebudou tak přesvědčivé jako u thalidomidu, IMiDs analogií a PS-341.

VELCADE (PS-341)

Zcela nově působícím lékem u MM je jeden z inhibitorů proteosomů Velcade (bortezomid; PS-341; firma Millenium Pharmaceuticals Inc., injekční léková forma), který již byl testován u relabujících a refrakterních nemocných s MM ve fázi II. Tře-

baže mechanismus jeho účinku není jednoznačně definovaný, jedná se o lék se zcela novým mechanismem účinku vedoucím k přímé inhibici růstu myelomových buněk i nepřímého ovlivnění myelomových buněk prostřednictvím inhibice produkce cytokinů umožňující růst buněk (20). Proteosom je komplex enzymů, který je aktivní v konečných fázích různých buněčných funkcí, včetně růstu. Proteosomy štěpí různé proteiny, které dokončily svoji určenou funkci a umožňují tak pokračovat v následných dějích v buňce. Inhibitory proteosomů přerušují tento proces a vedou k apoptóze myelomové buňky. Navíc brání vazbě myelomové buňky na okolní stromální buňky (20, 21). Tak přerušují komplex reakcí umožňující myelomové buňce žít a růst. Jednou z klíčových inhibicí je snížení aktivity nukleárního faktoru NF-kB v myelomových buňkách, který má zásadní roli v aktivitě buňky, imunitní odpovědi, osteoklastické aktivaci, onkogenezi (24). Mezi mechanismy účinku patří souhrnně inhibice několika signálních cest klíčových pro růst buňky, indukce apoptózy, inhibice exprese adhezivních molekul, produkce IL-6 a další. Je účinný v monoterapii a rovněž v kombinaci s dalšími cytostatiky a také radiačním zářením, kdy lze jeho efekt označit za synergický. V nedávno prezentované největší studii fáze II na kongresu ASCO 2002 (American Society of Clinical Oncology) čítající 202 nemocných u převážné části hodnotitelných nemocných, došlo k stabilizaci onemocnění, či léčebné odpovědi (27). Přesněji u 77 % z první 70 hodnotitelných nemocných, došlo zastavení progresu onemocnění (CR+PR u 39 %; MR u 9 %; SD u 30 %; PG u 17 %; u 6 % nehodnotitelná léčebná odpověď). Právě byla zahájena fáze III klinické studie, kde je PS-341 zkoušen s dexametazonem.

TRISENOX (Arsenic Trioxide)

Tento starý, původně přírodní lék a jed současně je zkoušen nejen u MM. Základním principem účinku je urychlení zrání nádorových buněk a blokování dělení buněk. Bylo prezentováno několik možných mechanismů účinku včetně inhibice IL-6, indukce exprese CD31 na určitém typu buněk imunitního systému mající potenciál zničit buňky myelomové s expresí CD38 (6). Používá se v injekční formě. Klinické studie fáze I/II jsou otevřené.

¹⁶⁶HOLMIUM –DOTMP

Tato kombinovaná látka, ve které DOTMP s vysokou vazebnou schopností na kost slouží jako nosič pro radiofarmakum Holmium vyzářující beta částice, je nazývána cílenou radioterapií skeletu (STR – skeletal targeted radiotherapy). Její testování u MM, kde je kostní postižení klíčové, probíhá v kombinaci s autologní transplantací (19). Jde o zajímavý postup. Zahájení fáze III klinické studie bylo zatím zastaveno, neboť bylo nutno modifikovat protokol z důvodu vzniku nepřiměřeně časně i pozdní toxicity (poškození střevy močového měchýře).

GENANSE (Oblimersen sodium, Bcl-2 antisense oligonukleotid)

„Antisense léky“ jsou chemicky změněné malé fragmenty DNA (oligonukleotidy), které blokují produkci specifických proteinů. Bcl-2 antisense oligonukleotid zablokuje produkci proteinu Bcl-2, který je čteně exprimován také v myelomových buňkách (22). Bcl-2 protein je antiapoptotický protein, který svým působením brání účinku chemoterapie na myelomové buňky. Výsledkem aplikace Bcl-2 antisense oligonukleotidu je významné snížení produkce proteinu Bcl-2, což zvyšuje účinnost podané terapie. Genanse je tedy zkoušen především s jinými léky, například s dexametazonem.

Z řady dalších potenciálních protimyelomových léků prokázal protimyelomový efekt estrogen Panzem (2-metoxo-estradiol), který je zkoušen ve fázi II klinické studie. Estrogenové receptory jsou přítomny na myelomových buňkách a jejich aktivací může dojít k apoptóze buněk pravděpodobně ovlivněním produkce IL-6 (33). U myelomu je testován rovněž jeden z řady inhibitorů farnesyl transferázy R11577, která je nezbytná pro aktivaci onkoproteinu ras a následně pro růst nádorové buňky.

Mezi další léky, které v preklinických testech byly významně účinné a zahajují klinické testování patří TRAIL/Apo2 ligand od firmy Immunex/Genentech (23) a PTK787 firmy Novartis.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Třebaže je ve světě testována řada monoklonálních protilátek, bohužel ani jedna z nich zatím u MM jednoznačně neprokázala zásadní účinnost. Jen několik monoklonálních protilátek dosáhlo při testování fáze I/II klinické studie. Mezi ně patří anti CD20 (Rituximab) velmi účinný u lymfomů, bohužel ne dostatečně u MM. Zajímavou kombinací pro klinické experimenty se zdá použití Rituximabu v kombinaci s interferonem gamma, který je schopen zvýšit expresi antigenu CD 20 na povrchu myelomových buněk (32). V této chvíli se zdá snad perspektivní protilátkou ANTI HM 1.24 pocházející z Japonska (26), u které běží fáze I/II klinické studie. Ve fázi experimentální je BREVAREX, protilátka proti mucinu s významnou expesí na povrchu myelomových buněk (12). Protilátka anti CD138 se ukázala neúčinnou, byť je v současnosti nejčastěji používána k izolaci myelomových buněk (18). Její vlastnosti by mohly být výhodně využity v kombinaci s radioaktivními prvky (31).

LÉKY INHIBUJÍCÍ OSTEOLÝZU

Bisfosfonáty patří dnes mezi standardní podpůrnou léčbu nemocných s mnohočetným myelomem, ať už mají či nemají osteolytická ložiska (viz guidelines v tomto suplementu). Přínos dlouhodobé léčby bisfosfonáty byl jednoznačně prokázán a v českém písemnictví opakovaně publikován (1, 2). Tyto léky upravují hyperkalcémii, snižují frekvenci zlomenin, bolest a zlepšují kvalitu života. Není zcela jasné, zda nové generace léčiv (Zolendronat, Ibandronat) předčí v dlouhodobých přínosech generace starších bisfosfonátů účinných u MM – pamidronatu či klodronatu. V této chvíli lze říct, že novější preparáty mají jen několik dílčích výhod bez ovlivnění vlastního výsledku léčby nádoru (2). Pokud se týká injekční formy, mají nové generace výhodu v rychlosti podání, které je maximálně 15- 30 minut u zolendronatu, oproti 2-4 hodinám u pamidronatu a 3 hodinám u klodronatu. Druhým dílčí výhodou proti nejstaršímu z nich klodronatu je u obou novějších preparátů (pamidronat, zolendronat) méně častá frekvence podání (1x měsíčně oproti 2x měsíčně) oproti klodronatu. Klodronat (Bonfos či Lodronat) je ale dostupný v perorální formě (1, 2). Ta je také díky ekonomickým aspektům nejčastěji používanou formou v České republice, třebaže nejčastěji používanou formou v zahraničí je pamidronat a nověji zolendronat. Běží několik klinických studií, které se snaží prokázat pozitivní vliv zolendronatu na celkové přežití, neboť v několika preklinických studiích byl prokázán přímý protimyelomový efekt zolendronatu (11). V této chvíli tuto hypotézu nelze rozhodně na podkladě klinických výsledků potvrdit.

Tabulka 1. Přehled nové zkoumaných léků účinných u mnohočetného myelomu.

Lék	stav výzkumu	Firma
THALIDOMID	fáze III	Celgene Corp.
REVIMID	fáze II/III	Celgene Corp.
ACTIMID	fáze I/II	Celgene Corp.
VELCADE (PS-341)	fáze II	Millennium Pharmaceut.
GENANSE	fáze III	Genta Inc.
TRISENOX (arsenic)	fáze I/II	Cell Therapeutics
NEOVASTAT	fáze II	Aeterna Laboratories Inc
166 Holmium –DOTM Skeletal Targeted	P fáze I/II	NeoRx Corp
PI-88	fáze II	Progen Industrie
Osteoprotegerin (OPG)	fáze II	–
R11577	fáze I	Janssen Pharmaceutica Inc.
PANZEM (2-metoxystradiol)	fáze II	EtreMed Inc.

Tabulka 2. Přehled možných současných i nových strategií pro udržovací léčbu u mnohočetného myelomu.

Interferon- alfa +/- prednison či dexametazon ● Dexametazon
● Thalidomid +/- dexametazon ● Nové IMiDs +/- dexametazon
● Konsolidační léčba ● Protinádorové vakcíny ● Bisfosfonáty *

* dlouhodobá léčba bisfosfonáty patří dle dnešních poznatků vždy do udržovací léčby jako standardní podpůrná léčba nezávisle na jiných použitých léčích

Jsou tu nové léky, osteoprotegerin (OPG) a RANK-Fc, které jsou schopny inhibice interakce myelomových buněk a osteoklastů (11). V preklinických pokusech byl prokázán jejich výrazný blokující účinek na destrukci kostní hmoty. Běží klinické studie fáze I/II. Z podpůrných perspektivních metod je zajímavou ortopedickou novinkou kyfoplastika. Jde zjednodušeně o cílenou, málo invazivní (téměř injekční) aplikaci speciální zpevňovací hmoty do postiženého obratle. Podle prvních zkušeností přednesených na kongresu amerických hematologů dramaticky snižuje bolest, zvyšuje funkční schopnosti a přitom oproti operačnímu řešení nezařezuje nemocného. Doposud však nebyly publikované žádné reprezentativní výsledky o použitelnosti této metody.

Diskuse

Z výše uvedených informací vyplývá, že myelomová veřejnost s napětím čeká na konec tohoto desetiletí, kdy testování řady výše uvedených perspektivních léčiv může dospět k zajímavým reprezentativním výsledkům. Na další klíčový pokrok v léčbě mnohočetného myelomu se tak možná nebude čekat více než dvacet let, jak tomu bylo od doby zavedení melfalanu a kortikoidů po objevení významu autologních transplantací pro tuto diagnózu. Jak zkoumání probíhá, kam výzkum směřuje, jaké jsou cíle a jaké výsledky lze očekávat?

Zjednodušeně lze říct, že výzkum se soustřeďuje na indukční léčbu a zvláště pak na léčbu udržovací. V řadě nově randomizovaných studií zůstává pevně zakotvena role transplantační léčby provedené po krátké indukční léčbě. Její intenzita se již nezvyšuje. Ne všichni odborníci se ztotožnili s myšlenkou, že tandemová transplantace je lepší než jednoduchá (30). Chybí rovněž jasné průkazy z randomizovaných studií (8). Jen ojedinele se nadále zkoumá v oblasti velikosti dávek a kombinace cytostatik použitých v myeloablativním režimu. Melfalan 200 mg/m² je považován za optimální režim (podívej guidelines na konci suplementu). Nové léky typu IMiDs jsou a budou zkoušeny v monoterapii a zvláště pak asi v kombinaci s kortikoidy, jak naznačují první zahájené randomizované studie s thalidomidem (10). Přehled různých typů udržovací léčby zvažované v současnosti nabízí tabulka 2. Je možné, že při mimořádném účinku některých z nových léků, bude znovu otevřena otázka nutnosti či vhodnosti provedení autologní transplantace.

Podobně jako jiné výzkumné skupiny, jak již zmíněno dříve, rovněž považujeme za klíčovou pro další zlepšování prognózy potransplantační léčbu. Je nutno si neustále klást otázku zda „vyléčení“ je cíl. Je samozřejmé, že při zjednodušení musí být cílem vyléčení. Ale nemělo by platit heslo „vyléčení za každou cenu“! Kvalita života je významným faktorem v rozhodovacím procesu (3). V řadě případů může být společensky akceptovatelné dlouhodobé zklidnění onemocnění při udržení velmi dobré kvality života a bezpečnou léčbou, než agresivní zatěžující léčba s malou šancí na vyléčení za cenu podstoupení vysokého rizika. Takový je dnes například stále rozdíl mezi získkem z autologní a alogenní transplantace. Vývoj nových léků typu IMiDs s malým množstvím nežádoucích účinků a v řadě případů s jednoduchou aplikační perorální formou nahrává pokroku, který dbá na kvalitu života.

Čemu říkáme vyléčení? Přežití v 10 letech od zahájení léčby bylo a je při použití konvenční chemoterapie < 10 % (1). Zdá se, že nejlepší současné výsledky studií využívajících autologní transplantaci mají reálné předpoklady dosáhnou v 10 letech přežití kolem 20-25 % (9). Kombinace nových biologických léků s auto-

logní transplantací bude tedy mít cíle překonat např. 33% přežití v 10 letech. Důležité bude také hodnocení doby do relapsu onemocnění, neboť řada nemocných přežívající tuto hranici v současnosti má za sebou několik chemoterapeutických režimů a kvalita života je nízká. Důraz na dlouhodobé zklidnění onemocnění při minimální léčebné intervenci je logickým požadavkem na nové moderní pojetí léčby, byť ambice takové strategie nemusí být vyléčení nemocného.

Jiným neméně důležitým aspektem souvisejícím s rychle se šířící vlnou nových biologických preparátů je naše připravenost používat takové léky. Jde především o laboratorní zázemí s možnostmi vyhodnotit nejen standardní známé prognostické faktory, ale například úroveň angiogeneze v kostní dřeni nemocného, hladiny angiogenních aktivátorů, inhibitorů či statinů v biologickém materiálu (sérum či plazma, moč). Podobně je tomu s vyhodnocením stavu imunitního systému, jehož některé prvky mohou být důležité pro účinnost doposud problematických protinádorových vakcín u MM. Je zjevné, že u řady takto stanovených cytokinů, bude testován jejich prognostický potenciál. V případě úspěchu bude například nezbytné dávat určitý typ léku IMiDs podle zjištěných výsledků angiogenních cytokinů v séru, neboť každý z derivátů ze skupiny IMiDs bude více či méně inhibovat právě určitý proangiogenní faktor. Ještě výrazněji bude tato skutečnost nezbytná při použití přímých inhibitorů angiogeneze. Hovoříme tedy o léčbě „šité na míru“ („tailored therapy“).

Jak je to s moderní léčbou MM v České republice. Stav v České republice a naši připravenost nelze považovat za dokonalou. Thalidomid, dnes na celém světě velmi rozšířený lék, používá jen několik center. Jak je uvedeno v následujícím sdělení, máme zkušenosti s užíváním thalidomidu jen u několika desítek nemocných. V praxi to znamená, že jen několika nemocným v ČR bylo umožněno mít z mimořádného protimyelomového účinku tha-

lidomidu přínos. Pravděpodobně zvláště proto, že nejde o registrovaný lék a k jeho získání je nutno vyplnění několika formulářů, komunikací s partnerem v zahraničí – tedy nadstandardní postupy vyžadující hodně času. Řada hematologů a onkologů o této možnosti bohužel zatím ani neví. **Pomoci „horké linky“ České myelomové skupiny (05 4719 2413) nabízíme možnost zařadit relabujícího či rezistentního nemocného, s kterým si nevíte rady do „thalidomidového programu“.**

Bohužel ani naše největší a nejorganizovanější centra doposud nedosahují takové světové prestiže, aby byla začleněna do fázi II zkoušející nové mimořádně účinné léky např. typu IMiDs. Vakcinační léčba je mimořádně laboratorně náročná. Po jejím zvládnutí je nezbytné postoupení schvalovacích procedur, aby vakcína mohla být legálně podaná. Téměř rok již vyjednává naše centrum (Interní hematologická klinika FN Brno) s pojišťovny a se Statním ústavem pro kontrolu léčiv. Zdá se, že bezpečnostní opatření a nepružnost v ČR daleko předčí podobné instituce v zahraničí. Neexistují však nepřekonatelné problémy a věříme, že i statní orgány chtějí a usilovně hledají cesty, jak podpořit výzkum a rychlé zavádění nových léčebných možností do klinické praxe. Jen tak může naše zaostávání světlem být v budoucnu o něco menší.

Závěr

Zatímco se autologní transplantace stala standardním léčebným postupem u nemocných s MM objevila se na přelomu tisíciletí řada nových od cytostatik zcela rozdílných biologických léků s mimořádně silným protimyelomovým efektem. Jejich zkoumání v klinických studiích je mimořádně intenzivní a nezbyvá než věřit, že mezi nimi bude několik nových léků, které dále zlepší prognózu nemocných s mnohočetným myelomem.

Literatura

1. Adam Z., Hájek R., Mayer J., Ščudla V., Vorlíček J. (1999) Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Masaryk Univerzity Press, Brno, ss. 370
2. Adam Z. Je pamidronat lepší než klodronat? Vnitřní Lek 48, 2002, 357.
3. Adam Z., Pour L., Svobodník A. et al.: Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. Vnitřní Lek 48, 2002, 216-229.
4. Anderson K.C.: Novel biologically based therapies for myeloma. Cancer J Suppl 1, 2001: 19-23.
5. Anderson K.C.: Targeted therapy for multiple myeloma. Semin Hematol 38, 2001, 286-294.
6. Anderson K.C., Boise L.H., Louie R., Waxman S.: Arsenic trioxide in multiple myeloma: rationale and future directions. Cancer J 8, 2002:12-25.
7. Aital M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 335, 1996: 91-97.
8. Aital M., Harousseau J.L., Facon T.T. Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the „Inter Groupe Francophone du Myeloma“ (IFM). VIII. International Myeloma Workshop 2001, Banff Canada, Abstracts book, 28 (S15).
9. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 89, 1997: 789-793.
10. Barlogie B., Tricot G., Anaissie E.: Thalidomide in the management of multiple myeloma. Semin Oncol 28, 2001:577-582.
11. Berenson J.R.: Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. Am J Health Syst Pharm 58, 2001 Suppl 3: S16-20.
12. Brossart P., Schneider A., Dill P. et al.: The epithelial tumor antigen MUC1 is expressed in hematological malignancies and is recognized by MUC1-specific cytotoxic T-lymphocytes. Cancer Res 61, 2001: 6846- 6850.
13. Büchler T., Hájek R.: Dendritic cell vaccines in the treatment of multiple myeloma. Medical Oncology přijato k publikaci v r. 2002.
14. Falardeau P., Champagne P., Poyet P., Hariton C., Dupont E.: Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. Semin Oncol 28, 2001: 620-625.
15. Gupta D., Treon S.P., Shima Y. et al.: Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. Leukemia 15, 2001:1950-1961.
16. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al.: Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. Blood 98, 2001: 3495-3496.
17. Dredge K., Marriott J.B., Todryk S.M.: Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. J Immunol 168, 2002: 4914-4919.
18. Fišerová A., Hájek R., Doubek M.: Imunomagnetická separace myelomových buněk. Klinická onkologie 2, 2001: 46-49.
19. Giralt S., Champlin R., Alexanian R. et al.: Results of the phase I/II trial with 166Ho-DOTMP plus high dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. VIII Int Myeloma workshop Banff Kanada, 2001, Abstract book: 40 (abstr. 24).
20. Hideshima T., Chauhan D., Podar K., Schlossman RL., Richardson P., Anderson K.C.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. Semin Oncol 2001, 28(6): 607-612.
21. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D.: The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. Cancer Res 61, 2001: 3071-3076.
22. Klasa R.J., Gillum A.M., Klem R.E., Frankel S.R. Oblimersen Bcl-2 antisense: facilitating apoptosis in anticancer treatment. Antisense Nucleic Acid Drug Dev 12, 2002:193-213.
23. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V., Anderson K.C., Treon S.P.: Concepts in the use of TRAIL/Apo2L: an emerging biopharmacy for myeloma and other neoplasias. Expert Opin Investig Drugs 10, 2001, 250-256.
24. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al.: Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. Blood 2002 99: 4079-4086.
25. Neuwirtová R., Špička L., Karban J., Rotterová J., Cmunt E., Válková V.: Naše zkušenosti s léčbou myelomu thalidomidem. Hematologie a transfuze dnes 1, 2002, 13-19.
26. Ozaki S., Abe M., Goto T. et al. Antibody-b.ased immunotherapy against a myeloma cell-specific antibody HM 1.24. VIII Int Myeloma workshop Banff Kanada, 2001, Abstract book: 42 (abstr. 254).
27. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Traynor A., et al.: Phase II study of the proteasome inhibitor PS-341 in multiple myeloma (MM) patients (pts) with relapsed/refractory disease. J Clin Oncol 21, 2002, Suppl. (part 1 from 2): 11a (abstr 40).
28. Schey S., Jones R., Raj K. et al.: A phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog (CC 4047) in relapse/refractory multiple myeloma. Experimental Hematology 6, 2002 (Suppl 1): 98 (abstr. 248).
29. Singhal S., Mehta J., Desikan R., et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 341, 1999: 1565-1571.
30. Sirohi B., Powles R., Singhal S.: Second high-dose melphalan autografts for myeloma patients relapsing after one autograft: results equivalent to tandem transplantation. Bone Marrow Transplantation 29, 2002 (Suppl 2), 12 (abstr. 121).
31. Supiot S., Faivre-Chauvet A., Couturier O., Heymann M.F., et al.: Comparison of the biologic effects of MA5 and B-B4 monoclonal antibody labeled with iodine-131 and bismuth-213 on multiple myeloma. Cancer 94, 2002 (Suppl):1202-1209.
32. Treon S.P., Pilarski L.M., Belch A.R. et al.: CD20-directed serotherapy in patients with multiple myeloma: biologic considerations and therapeutic applications. J Immunother 25, 2002:72-81.
33. Wang L.H., Yang X.Y., Mihalic K., Xiao W., Li D., Farrar W.L.: Activation of estrogen receptor blocks interleukin-6-inducible cell growth of human multiple myeloma involving molecular cross-talk between estrogen receptor and STAT3 mediated by co-regulator PIAS3. J Biol Chem 276, 2001:31839-31844.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MNOHOČETNÉHO MYELOMU V ČESKÉ REPUBLICE

THE FIRST RESULTS WITH THE THALIDOMIDE TREATMENT IN THE CZECH REPUBLIC

ŠPIČKA I.¹, HÁJEK R.², GREGORA E.³, STRAUB J.¹, FOLDYNA D.², JANKOVSKÁ M.³, KAMELANDER J.², NEUWIRTOVÁ R.¹

¹I.INTERNA VFN, PRAHA, ²INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, ³ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

Souhrn: Úvod: Thalidomid je pro své imunomodulační a anti-angiogenetické účinky jedním z nových perspektivních léků pro nemocné s mnohočetným myelomem (MM). Jeho efekt v terapii relabujících a refraktorních forem MM byl prokázán v několika studiích. Prezentujeme souhrnné zkušenosti hematologických center v České republice. **Soubor pacientů a metody:** Zpracovali jsme výsledky terapie u 40 nemocných léčených na 3 pracovištích v ČR. Thalidomid byl podáván u relabujících pacientů v úvodní dávce 50-600 mg/den a udržovacích dávkách 25-300 mg/den. V 16 případech byla použita kombinace s dexametazonem ve vysokých dávkách. **Výsledky:** U 18 pacientů bylo dosaženo objektivní odpovědi (45%), u 12 nemocných byla pozorována stabilizace nemoci (30%), u 6 progresu (15%) a ve 4 případech jsme odpověď nehodnotili (3x z důvodu krátké doby léčby, 1x pro přerušení terapie z důvodu rozvoje těžkého toxoalergického exantému. Doba do odpovědi na léčbu byla 1-6 měsíců (medián 2,5 měsíce). Z nežádoucích účinků byla nejčastěji uváděna obštipace, polyneuropatie, únava a neutropenie. Pouze u jednoho z nemocných došlo k rozvoji trombozy hlubokého žilního systému dolních končetin. U pěti nemocných byla léčba přerušena, a to 4x z důvodu progresu, 1x pro rozvoj toxoalergického exantému. **Závěr:** Potvrdili jsme velmi dobrý efekt thalidomidu a jeho kombinace s kortikoidy v léčbě relabujícího myelomu. Naše i celosvětové zkušenosti svědčí pro možnost využití preparátu u léčbě nově diagnostikovaného onemocnění. V rámci klinických studií bude nutno určit účinnou a, z hlediska kritéria kvality života, také tolerovanou dávku léku.

Klíčová slova: angiogeneze – thalidomid - myelom

Summary: Introduction: Thalidomide is one of the new perspective drugs in the myeloma treatment due to its anti-angiogenic and immunomodulatory effects. Effectivity of thalidomide was proved in several trials in relapsed or refractory multiple myeloma (MM). The preliminary results and first experience with thalidomide treatment in Czech Republic are presented. **Patients and Methods:** Forty relapsed or refractory patients were enrolled in 3 centers. Starting dose of thalidomide ranged between 50 and 600 mg/day and 25-300 mg/day as maintenance therapy respectively. Combination of thalidomide with high dose of dexamethasone was used in 16 from 40 patients. **Results:** Overall response (including minimal response) was observed in 18 from 40 patients (45%, stable disease in 12 patients (30%), progression in 6 patients (15%) and in the 4 cases the response was not evaluated (3x short period of the treatment; 1 x early interruption of the treatment due to severe toxoalergic exanthema). The most frequent adverse events were obstipation, weakness, and neutropenia. One case of venoocclusive disease was observed. Thalidomide treatment was stopped in 5 patients due to progression. **Summary:** We confirmed effectivity of thalidomide monotherapy or its combination with dexamethasone in relapsed and refractory patients with MM. Thalidomide, the perspective biological drug is evaluated as the first-line treatment in MM in the clinical trials focused on determination of the best tolerated dose including also aspects of the quality of life.

Key word: angiogenesis - thalidomide - myeloma

Úvod

Thalidomid, derivát kyseliny glutamové, byl koncem 50. let používán jako trankvilizér a sedativum, pro teratogenicitu však byla v relativně krátké době jeho distribuce pozastavena. V dalších letech byl využíván pouze pro léčbu erythema nodosum leprosum (komplikace lepry) a vzhledem k předpokládanému imunosupresivnímu efektu následně u některých dalších jednotek (Behcetův syndrom, GVHD, aftózní ulcerace u HIV infekce) pouze v experimentálních studiích. Průkaz anti-angiogenetického účinku pak vedl k zahájení výzkumu využití léku u maligních chorob. Po slibných výsledcích v terapii mnohočetného myelomu (MM) je nyní zkoumán efekt např. u monoklonálních gamapatií, myelodysplastického syndromu, Kaposiho sarkomu, gliomu, karcinomu ledvin či tlustého střeva (1).

V současné době se uvažuje o několika možných mechanismech účinku Thalidomidu. Za hlavní byl dříve považován efekt anti-angiogenetický. Zvýšený stupeň angiogeneze byl u MM v nedávné době opakovaně popsán a podle některých autorů patří k významným prognostickým faktorům (2). Hlavními regulačními cytokiny jsou vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF). VEGF kromě zvýšení angiogeneze stimuluje produkci IL-6 (hlavního růstového faktoru MM) buňkami stromatu kostní dřeně a stimuluje zřejmě i proliferaci a migraci myelomových buněk (3). Thalidomid, a příbuzná skupina léků, označovaná jako „immunomodulatory drugs“ (IMiDs), snižuje produkci VEGF, a snad i IL-6 či bFGF (4). Proti významu tohoto mechanismu však stojí některá pozorování – thalidomid nesnižuje angiogenezi u pacientů s MM (5) a hladina VEGF nepredikuje odpověď na léčbu (6). Významnější role se v současnosti přisuzuje jiným účinkům léku - přímá indukce apoptózy u myelomových linií a myelomových buněk rezistentních na melfalan, doxorubicin či dexametazon (7), snížení exprese adhesivních molekul (např. ICAM-1), a tím zásah do interakcí myelomových a stromálních buněk, stimulace protinádorové imunity, zvl. zvýšení proliferace a/nebo aktivity cytotoxických T-lymfocytů, Th-1 lymfocytů a NK buněk, či snížení produkce řady cytokinů (TNF-alfa, IL-1, 10) a zásahu do účinku IL-6 (8). V poslední době je značná pozornost věnována vlivu thalidomi-

du na aktivitu transkripčního nukleárního faktoru-kappa B (NF-kappaB), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání je proti apoptotickým mechanismům (9).

Uvedené teoretické poznatky i výsledky prvních klinických studií vedly k rychlému zavedení thalidomidu (a v blízké době zřejmě i IMiDs) do klinické praxe. Prezentujeme nyní společné zkušenosti některých hematologických center v ČR.

Soubor pacientů a metodika

Zpracována byla data z I.interní kliniky VFN Praha, Hematologického oddělení FN KV Praha a Interní hematatoonkologické kliniky FN Brno.

Soubor zahrnuje 40 pacientů, 25 mužů a 15 žen, ve věku 40-80 let (medián 60). Dva nemocní byli léčeni v I. stádiu, 20 pacientů ve II. a 17 ve III. stádiu choroby. V jednom případě byl léčen pacient s extramedulárním plasmocytomem. Byly detekovány následující typy paraproteínu: 18x IgG kappa, 8x IgG lambda, 6x IgA kappa, 1x IgA lambda, 4x lehké řetězce kappa, 2x lehké řetězce lambda a v jednom případě se jednalo o nesekreční, extramedulární plasmocytom. Základní klinická data jsou uvedena v tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů.

Celkem	40
Muži	25
Ženy	15
Klinické stádium	
I	2
II	20
III	17
Extramedulární typ	1
Typ monoklonální imunoglobulinu	
IgG κ	18
IgG λ	8
IgA κ	6
IgA λ	1
Lehké řetězce κ	4
Lehké řetězce λ	2
Negativní	1

Byly detekovány následující typy paraproteínu: 18x IgG kappa, 8x IgG lambda, 6x IgA kappa, 1x IgA lambda, 4x lehké řetězce kappa, 2x lehké řetězce lambda a v jednom případě se jednalo o nesekreční, extramedulární plasmocytom. Základní klinická data jsou uvedena v tabulce 1.

Efekt terapie byl hodnocen měřením hladiny paraproteínu,

Tab. 2. Předchozí léčba.

Předchozí léčba	Počet nemocných
Jedna autologní transplantace	3
Dvě autologní transplantace	13
Tři autologní transplantace	2
Konvenční léčba	22

Tab. 3. Základní údaje o léčbě Thalidomidem.

Délka trvání léčby	medián 7 měsíců (rozpětí 1 - 23 měsíce)
Maximální tolerovaná dávka	50 – 600 mg/den
Doba do remise onemocnění	medián 2,5 měsíce (rozpětí 1 - 6 měsíců)
Výsledky léčby	Celková léčebná odpověď 18/40 (45 %) Stabilní onemocnění 12/40 (30 %) Progrese 6/40 (15 %) Nehodnoceno 4/40 (10 %)
Udržovací dávka	25 - 300 mg/den

za podmínky, že nedošlo k rozvoji hyperkalcémie, vývoji cytopenie z důvodu progrese infiltrace kostní dřevě, a/nebo vzniku nových osteolytických lézí. Léčebnou odpověď jsme hodnotili podle následujících kritérií: vymizení paraproteinu ze séra a moči jako kompletní remise (KR), pokles paraproteinu o více než 25% úvodní hodnoty jako objektivní odpověď (OR), stabilní nemoc při hodnotách paraproteinu o <25% a >25% proti úvodní hladině (SD) a vzestup o >25% jako progresi choroby.

Používali jsme preparát Thalidomidu tbl a 100 mg (Grünenthal, SRN), v případě kombinace s dexametazonem (Thal+Dex) preparát Fortekortin a 4 mg (Merck KGaA, SRN). Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s léčbou thalidomidem.

Uvedené laboratorní vyšetření byla prováděna standardním způsobem, typ paraproteinu byl určen imunofixací a jeho hladina denzitometricky.

Výsledky

Vzhledem k tomu, že zatím nebyla v ČR zahájena studie zaměřená na výzkum účinku Thalidomidu v indukční fázi léčby, byl lék podáván u těžce předlěčených pacientů v době relapsu či progrese MM. Terapie byla zahájena 1-15 let od stanovení diagnózy mnohočetného myelomu (medián 4 roky). Jak uvádí tabulka (Tab.2), byly u 22 nemocných v předchozí době aplikovány opakované cykly konvenční terapie a u 18 pacientů choroba progredovala po předchozí autologní transplantaci kmenových hemopoetických buněk (3x po první, 13x po druhé a 2x po třetí autologní transplantaci). Podle zvýlostí pracoviště byla léčba zahájena dávkou 50-100 mg/den s následným zvýšením do účinné či maximálně tolerované dávky. V našem souboru nebyla překročena denní dávka 600 mg. U 16 pacientů byl použita kombinace Thalidomidu s dexametazonem, který byl dávkován podle schématu používaného v standardním protokolu VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon). Délka léčby v souboru kolísá mezi 1-23 měsíci (medián 7 měs.) (Tab.3).

Podle předpokladu jsme nepozorovali navození kompletní remise u žádného z nemocných. Naopak, v 18 případech bylo dosaženo objektivní odpovědi (45%). Sedm z těchto pacientů bylo léčeno kombinací Thal+Dex. U 12 nemocných byla pozorována stabilizace nemoci (30%), u 6 progrese (15%) a ve 4 případech jsme odpověď nehodnotili (3x z důvodu krátké doby léčby, 1x pro přerušení terapie z důvodu rozvoje těžkého toxoalergického exantému. Doba do odpovědi na léčbu byla v případě OR 1-6 měsíců (medián 2,5 měs.). U nemocných s minimálně stabilním one-

mocněním jsme pokračovali v léčbě udržovací dávkou Thalidomidu 25-300 mg/den (Tab.3).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 22 nemocných. Nejčastěji to byla obštipace, polyneuropatie, únava a neutropenie (Tab.4). Pouze u jednoho z nemocných došlo k rozvoji trombózy hlubokého žilního systému dolních končetin. U 5 pacientů byla léčba přerušena—4x z důvodu progrese, 1x pro rozvoj toxoalergického exantému.

Diskuse

Již výsledky úvodních studií prokázaly léčebný efekt Thalidomidu u více než 30% pacientů s refrakterním či relabujícím myelomem (5). V dalších studiích se léčebná odpověď pohybuje mezi 30-50% a v kombinaci s kortikoidy či chemoterapií dosahuje téměř 80% (1,10,11). V našem souboru byla celková léčebná odpověď (lepší odpověď než stabilní onemocnění) dosažena u 45% pacientů a spolu s nemocnými, u nichž došlo ke stabilizaci choroby, byla alespoň částečná odpověď na léčbu pozorována u 75% pacientů. Je však nutné zdůraznit, že v 7 případech došlo k významnému poklesu hladiny paraproteinu po kombinované terapii Thal+Dex (39% z pacientů s OR, 42,8% z pacientů léčených touto kombinací). Efekt těchto preparátů je zřejmě synergický, neboť thalidomid indukuje expresi glukokortikoidních receptorů na povrchu myelomových buněk (12).

Jedním z hlavních přínosů Thalidomidu je fakt, že nepůsobí myelotoxicky. Proto jej lze použít i u pacientů, u kterých by další chemoterapie vedla k přílišnému riziku infekčních či krvácivých komplikací (z důvodu předchozí léčby, věku). Na druhé straně však vedlejší účinky léku (obštipace, sedace, spavost) jsou často limitujícím faktorem terapie. Případného léčebného efektu lze však podle některých autorů dosáhnout i při nižších a lépe tolerovaných dávkách (13). V našem souboru patřili k nejčastějším nežádoucími účinkům polyneuropatie a obštipace. Překvapivě často jsme pozorovali rozvoj neutropenie, a naopak, nízké riziko tromboembolických komplikací, na které upozorňují výsledky některých studií (14). V jednom případě bylo nutno léčbu ukončit pro rozvoj závažného toxoalergického exantému.

Naše výsledky potvrzují značný přínos Thalidomidu v léčbě refrakterních a relabujících forem MM, zvláště pak v kombinaci s vysokodávkovanými kortikoidy. Na základě současných dat je zřejmé, že další výzkum musí být zaměřen na úlohu preparátu v indukční i udržovací fázi léčby. V rámci klinických studií bude nutno určit účinnou a, z hlediska kritéria kvality života, také tolerovanou dávku léku.

Tab. 4. Nežádoucí účinky terapie (hodnoceno u 22 nemocných).

Nežádoucí účinky	Počet nemocných (% z celku 22 pac.)
Zácpa	5 (23 %)
Únava	4 (18 %)
Somnolence	2 (9 %)
Polyneuropatie	5 (23%)
Neutropenie	3 (14 %)
Edémy	2 (9 %)
Parestezie	2 (9%)
Exantém	1 (4,5 %)
Tromboembolická nemoc	1 (4,5 %)

Literatura

- Singhal S, Mehta J.: Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother.* 2002 Feb;56(1):4-12.
- Munshi NC, Wilson C.: Increased bone marrow microvessel density in newly diagnosed multiple myeloma carries a poor prognosis. *Semin Oncol.* 2001 Dec;28(6):565-9.
- Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al.: Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia.* 2001 Dec; 15 (12): 1950-61.
- Dmoszynska A, Bojarska-Junak A, Domanski D, et al.: Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2002 Feb;43(2):401-6.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1999 Nov 18;341(21):1565-71.
- Neben K., Moehler T., Egerer G.: High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Blood.* 2000 96:11 (abstr 721)
- Hideshima T, Chauhan D, Podar K, et al.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol.* 2001 Dec;28(6):607-12. Review.

- Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al.: Thalidomide and immuno-modulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood.* 2001 1:98(11):210-6.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al: Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood.* 2002 Jun 1;99(11):4079-86.
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, et al.: The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J.* 2002;3(1):43-8.
- Rajkumar S.V.: Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy with Thalidomide for Myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff, 2001, abstract book, p.112
- Shaugnessy J., Zhan F., Tian E. et al: Global gene expression analysis shows loss of c-myc and IL-6 receptor gene mRNA after exposure of myeloma to thalidomide and lmdD. *Blood* 2001 96:11 (abstr.2485)
- ohnston RE, Abdalla SH.: Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2002 Feb;43(2):351-4.
- Zangari M., Anaisie E., Barlogie B. et al: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98:1614-5

VAKCÍNY V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

VACCINES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

BÜCHLER T.^{1,2}, MUSILOVÁ R.², KOVÁŘOVÁ L.^{1,2}, HÁJEK R.^{1,2}

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

² LABORATOR EXPERIMENTÁLNÍ HEMATOLOGIE A BUNĚČNÉ IMUNOTERAPIE (LEHABI), ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN BRNO

Korespondence

MUDr. Tomáš Büchler, Interní hematatoonkologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 63900 Brno, tel: 05/4719 2633, fax: 05/4719 3603, mail: buchler@fnbrno.cz

Souhrn: Idiotypické (Id) proteinové struktury monoklonálního imunoglobulinu produkovaného maligními buňkami mnohočetného myelomu jsou exprimovány na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk a dají se využít pro indukci nádorové specifických T lymfocytů. Jsou předkládány imunitnímu systému jako vysoce specifický antigen asociovaný s nádorem. Vzniklá humorální i celulární anti-idiotypická odpověď pak kontroluje růst myelomového klonu. Vakcinace Id-proteinem je jednou z možností imunoterapie mnohočetného myelomu a jiných B-buněčných malignit, s cílem vyvolat specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Id-protein se využívá pro bezbuněčné vakcíny, kde se podává samotný nebo s vhodným adjuvans, a pro vakcíny buněčné, ve kterých se podávají Id-protein exprimující dendritické buňky. Náš přehledný článek shrnuje preklinické a klinické výsledky Id-specifických vakcinací u mnohočetného myelomu.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, vakcinace, imunoterapie, dendritické buňky, idiotyp

Summary: Malignant cells in multiple myeloma produce a monoclonal immunoglobulin which is tumor-specific and can be used for the induction of T lymphocytes. Idiotypic (Id) structures are expressed at the cell surface of malignant plasma cells and allow the recognition and targeting of these cells by Id-specific T lymphocytes. The induced humoral and cellular immune response controls the growth of the malignant cell clone. Vaccination using Id-protein has been attempted in patients with multiple myeloma and other B cell malignancies. The aim of this therapy is to induce specific immune response directed against the tumor cells. Id-protein may be used for cell-free vaccines where it is administered alone or after conjugation with a suitable adjuvans, and for cellular vaccines where it is loaded into dendritic cells. We review preclinical and clinical results of Id-specific vaccinations for multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, vaccination, immunotherapy, dendritic cells, idiotype

1. Význam imunoterapie u mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom je charakterizován zhoubnou proliferací jednoho klonu plazmatických buněk, které produkují jedinečný typ monoklonálního imunoglobulinu. Vyvolání alogenní reakce štěpu proti myelomu (graft-versus-myeloma effect) u relabujících nemocných s myelomem po alogenní transplantaci je léčebnou modalitou s odpovědí dosahující až 35-40% kompletních remisí při 60% celkových odpovědích (12, 43). Účinnost této terapie ukazuje na výskyt vysoce imunogenních antigenů na povrchu myelomových buněk.

Maligní buňky u mnohočetného myelomu produkují monoklonální imunoglobulin, který nalézáme v séru pacientů. Idiotypické (Id) proteinové struktury jsou exprimovány a prezentovány hlavním histokompatibilním komplexem (MHC) na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk a takto jsou předkládány jako vysoce specifický antigen asociovaný s nádorem (tumor-associated antigen) (4, 20, 31). Tato prezentace Id-proteinu umožňuje předkládat maligní plazmatickou buňku jako terč pro Id-specifické T-buňky (41).

Vakcinace Id-proteinem je jednou z možností imunoterapie mnohočetného myelomu a jiných B-buněčných malignit s cílem vyvolat specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Vzniklá humorální i celulární anti-Id odpověď pak kontroluje růst myelomového klonu (31). Id-protein se využívá jednak pro přípravu bezbuněčných vakcín, kde se podává samotný nebo navázaný na vhodné adjuvans, jednak pro přípravu vakcín buněčných, ve kterých se podávají Id-protein exprimující dendritické buňky. Nevýhodou použití Id-proteinu jako terče imunoterapie u mnohočetného myelomu je skutečnost, že maligní plazmatické buňky zmíněný monoklonální imunoglobulin ve větší míře sekretují. Proto může dojít k vysycení specifických T buněk nebo anti-Id protilátek cirkulujícím monoklonálním imunoglobulinem, přičemž pro protinádorový účinek specifických imunitních efektorů je nutné, aby reagovali s Id-determinanty exprimovanými na buněčném povrchu myelomových buněk (36).

Další imunoterapeutická modalita, léčba anti-CD20 protilátkami, která se osvědčila u lymfomů a chronické lymfatické leukémie z B-buněk, se zkoušela i u mnohočetného myelomu, zatím však bez většího úspěchu. V našem přehledném článku

se imunoterapií monoklonálními protilátkami nezabýváme, problematiku shrnují např. Treon a Anderson (42).

2. Vakcinace bezbuněčnými vakcínami na bázi idiotypového proteinu

2.1. Úvod

Id-protein k přípravě vakcíny se získává izolací monoklonálního imunoglobulinu z periferní krve od pacientů s mnohočetným myelomem metodou afinitní chromatografie. Jedná se o metodu založenou na vazbě na specifický nosič, který má afinitu k IgG či IgM molekulám. Pro odstranění případné endotoxinové kontaminace je přípravek smíchán s polymyxinem B, dialyzován a filtrován (28). Prezentace takto připraveného antigenu imunitnímu systému vedla k vytvoření tumor-specifických cytotoxických (CD8+) T a pomocných (CD4+) T buněk. Pro zvýšení účinku vakcíny jsou testovány vakcinační protokoly s Id-proteinem v kombinaci s vysoce imunogenním peptidem KLH (keyhole limpet hemocyanin), s ligandy (Flt3-L), či s cytokiny (GM-CSF, IL-2) (47).

2.2. Preklinické studie

Autoři Lynch a Eisen (26) prokázali jako první imunogenní účinek Id proteinu na vyšším modelu. Bylo pozorováno vytvoření T buněk specifických pro Id-determinanty autologního monoklonálního proteinu u myši s myelomem a u pacientů s B-buněčným lymfomem (26, 30). Imunizace autologním Id proteinem indukuje zvýšení titru anti-Id protilátek u myši (19). Výsledkem použití bezbuněčné vakcíny na bázi Id-proteinu bylo zvýšení vytvoření ochranné anti-Id imunity u myších modelů. Id-specifická odpověď byla přitom závislá na dávce (5).

2.3. Klinické studie bezbuněčných vakcín u mnohočetného myelomu

Kwak a spolupracovníci úspěšně testovali imunizaci dárce myelomovým imunoglobulinem z příjemcova štěpu (20, 21). Massaia prokázal indukci Id-reaktivních T buněk *in vivo* s použitím kožního testu u pacientů s myelomem po vakcinaci autologním, z nádoru pocházejícím Id-proteinem, následovaném nízkodávkovaným IL-2 a GM-CSF (28). Bylo potvrzeno, že T buňky se specifitou pro Id-struktury mohou zprostředkovat

Tabulka 1. Klinické studie u pacientů s mnohočetným myelomem využívající bezbuněčné vakcíny Id-proteinu.

Autor, rok publikace	Počet pacientů	Strategie vakcinace	Výsledky
Kwak, 1992 (19)	9	Konjugát Id-proteinu s KLH aplikován s.c. v D., Z., 4., 6., 12., 14., 21. a 28. týdnu u většiny pacientů s polytomovým nádorem	U 2 pacientů indukce humorního Id-specifické odpovědi, u 4 pacientů indukce humorního Id-specifické odpovědi, u 1 pacienta indukce humorního i buněčné Id-specifické odpovědi
Ikazengbam, 1996 (20)	5	Imunizace autologním monoklonálním IgG vyloučením i.e. nebo s.c. 3krát (0., 2. a 6. týden), po 3-6 měsících 3-krát revakvací	U 3 pacientů produkce IgG ⁺ T lymfocyty po specifické stimulaci, u 1 pacienta humorní odpověď
Shah et al., 1998 (11)	5	Imunizace Id-proteinem i.d. poté aplikace GM-CSF s.c. v místě vpichu vakcíny denně po dobu 4 dnů, tento postup opakován 2., 4., 6., 8. a 10. týden	U všech pacientů stabilní koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v následujících 12 měsících, stabilní koncentrace kostní dřeně plazmatickými buňkami vyrostlými v koncentracích nad 10 ⁶ celových serových imunoglobulinů
Mason, 1999 (23)	12, krevní dokazování	Konjugát Id-proteinu s KLH aplikován s.c. v D., Z., 4., 6., 10., 14., 21. a 28. týdnu 3 dnů od začátku vakcinace byl produkován interleukin-2 nebo GM-CSF s.c.	U 12 pacientů anti-KLH odpověď, zvýšená titra anti-KLH protilátek, u 5 pacientů dosaženo partiální remise 9-30 měsíců po první imunizaci

Id, idiotypický; KLH, keyhole limpet hemocyanin; i.c., intrakutánně; i.d., inradernálně; s.c., podkožně

Tabulka 2. Klinické studie využívající vakcíny na bázi dendritických buněk exprimujících Id-protein u pacientů s mnohočetným myelomem.

Autor, rok publikace	Počet pacientů	Strategie vakcinace	Výsledky
Reichardt, 1994 (22) i. so. 2000 (22)	26	Vakcinace 3-7 měsíců po autologní transplantaci, 3-krát počkny DB exprimující Id-proteinem i.v., poté 3-krát počkny Id-proteinem konjugovaným s KLH s.c.	U 3 pacientů Id-specifická proliferativní odpověď mononukleární
Lim, 1999 (21)	6	3-krát počkny DB aktivované Id-proteinem i.v.	1 pacient - pokles monoklonálního imunoglobulinu v séru o 25%, 3 pacientů - Id-specifická proliferativní odpověď mononukleární
Cyffl, 1999 (9)	2	1-krát DB exprimující Id-protein i.v. GM-CSF jako adjuvans	1: žádná pacienta Id-specifická proliferativní odpověď mononukleární, u 1 produkce anti-Id IgG
Fischer, 2000 (43)	11	1-krát DB exprimující Id-protein, poté 3-krát Id-protein s GM-CSF nebo opět DB exprimující Id-protein	4 pacientů zvýšení anti-Id protilátek v séru, u 1 pacienta snížen infiltrace kostní dřeně myelomovými buňkami
Markovits, 1998 (24) Ishiyaku, 2001 (7)	12 zhodnocených	1-krát DB exprimující Id-protein	6 pacientů - pokles titru monoklonálního imunoglobulinu v séru, u 10 pacientů dosaženo stabilizace nemoci po více než 15 týdnech, u 4 pacientů dosaženo stabilní remise na více než 18 měsíců

DB, dendritické buňky; Id, idiotypický; KLH, keyhole limpet hemocyanin; i.v., intravenózně; s.c., podkožně

přímo inhibici produkce monoklonálního imunoglobulinu a proliferace maligních buněk (45). Aplikace vakcíny ve formě samotného Id-proteinu nebo v konjugaci s příslušným adjuvans byla ve většině případů prováděna podkožně nebo intradermálně. Klinické studie, ve kterých se zkoušely bezbuněčné vakcíny na bázi Id-proteinu jsou uvedeny v Tabulce 1.

2.4. Nežádoucí účinky vakcinace bezbuněčnými vakcínami proti mnohočetnému myelomu

Toxicita podaného přípravku se může projevit lokálními reakcemi zahrnujícími erytém, indurace a bolest v místě vpichu, krátkodobé febrilie. Systémová toxicita spojená ve většině případů s aplikací cytokinů se projevila bolestmi kostí, myalgiemi a artralgiemi u pacientů po aplikaci GM-CSF a horečkou po aplikaci IL-2. V klinických studiích se vždy jednalo o reakce stupně I a II dle WHO (28).

3. Vakcinace dendritickými buňkami u mnohočetného myelomu

3.1. Úvod

Dendritické buňky jsou neúčinnějšími buňkami předkládajícími antigen - mají tedy schopnost zpracovat cizorodý antigen a následně jej předložit T lymfocytům (6, 13, 39). Nezralé dendritické buňky pohlcují Id-protein do 4 hodin od přidání (13) a obsahují velké množství endozomálních struktur s molekulami II. třídy MHC potřebných pro prezentaci antigenu v kontextu MHC II. Peptidové komplexy s navázaným antigenem jsou následně transportovány na povrch buňky, kde

zůstávají několik dnů v nezměněné podobě. Současně exprimované kostimulační molekuly zajišťují optimální aktivaci nezadaných (naive) T lymfocytů (33, 37).

Dendritické buňky pro vakcinační studie se obvykle získávají kultivací mononukleárních buněk periferní krve nebo periferních kmenových buněk. Kultivace probíhá za přítomnosti cytokinů v různých kombinacích, nejčastěji s interleukinem-4, GM-CSF a TNF- α . Z hlediska bezpečnosti jsou nejvýhodnější protokoly využívající bezsérové médium (7).

3.2. Preklinické studie

Aplikace dendritických buněk aktivovaných proteiny a peptidy asociovanými s nádorem měla za následek rejekci nádoru v experimentech na myších. Optimální počet dendritických buněk nutných k adekvátní, specifické aktivaci T buněk není stanoven, v experimentech na myších se podávalo 1-5 x 10⁵ dendritických buněk na myš, jednorázově nebo opakovaně každých 14 dnů (29, 40). Na myším modelu bylo prokázáno, že jako účinný antigen v kombinaci s dendritickými buňkami může být použit kromě Id-proteinu a jeho frakcí i lyzát nádorových buněk (14). Také prostá expanze dendritických buněk bez přidání antigenu vedla na myším modelu k navození specifické cytotoxické buněčné reakci, i když její intenzita byla menší než při použití antigenu asociovaného s nádorem (46). Bylo prokázáno, že dendritické buňky podané myším migrují do lymfatických uzlin, kde interagují s T buňkami a eliminují se z nich do 48 hodin. Myši splenicke dendritické buňky mají rovněž krátký poločas - 1,5 až 2,9 dne (16, 18). Studie na

šimpanzech prokázaly, že dendritické buňky po podkožním podání rychle migrují do regionálních lymfatických uzlin, kde zůstávají minimálně 5 dní (1, 2).

3.3. Zkušenosti z používání dendritických buněk v klinické praxi

Klinické využití dendritických buněk bylo zahájeno až po nedávném vynalezení přípravy a expanze dendritických buněk v dostatečném množství a v dostatečně čisté formě (3, 34). Úspěšná vakcinace dendritickými buňkami u folikulárního lymfomu (15, 19) otevřela cestu k vakcinacím u dalších malignit z B-buněk. Poprvé byla použita vakcinace Id-antigenem používající dendritické buňky u pacientů s mnohočetným myelomem v roce 1996, poté následovala série klinických studií fáze I a II (Tabulka 2) (8).

Vakcína byla ve všech publikovaných studiích dobře tolerovaná, vyskytly se pouze toxické reakce stupně I a II podle WHO (erytém, indurace a bolest v místě vpichu, krátkodobé febrilie zvládnutelné paracetamolem). Při intravenózním podání byl zaznamenán jeden případ tromboflebitidy na horní končetině po infuzi vakcíny.

Největší klinickou studií fáze II s autologními dendritickými buňkami aktivovanými Id-proteinem u myelomu, jež v současnosti probíhá v USA, je studie firmy Dendreon s přípravkem Mylovenge. Přípravek dostal od úřadu FDA přívlastek „orphan drug“, podobně jako jeho protějšek Provenge, určen k imunoterapii karcinomu prostaty. Mylovenge byl již podán více než 75 pacientům s myelomem. Pacienti byli výrazně předléčeni – všichni absolvovali 1-6 cyklů chemoterapie, 45% z nich radioterapii. Dendritické buňky pro přípravek Mylovenge jsou získávány kultivací mononukleárních buněk z leukaféry. Vakcína se podává ve 3 dávkách s intervalem 2 týdny. Výsledky studie ještě nejsou zhodnoceny, výrobce však udává, že u značného procenta těchto pacientů došlo k rozvoji specifické imunitní odpovědi. Pacienti průměrně dostávali $2,235 \pm 1,521 \times 10^6$ buněk, z kterých $17.0 \pm 11.4\%$ bylo buněk dendritických. Zatím nejsou dostupny informace, že by v rámci klinických zkoušek fáze I a II došlo k závažným nežádoucím reakcím (17).

3.4. Nežádoucí účinky vakcín na bázi dendritických buněk

Jsou zprávy o příznacích autoimunity u myši po podání dendritických buněk v kombinaci s transgenními fibroblasty exprimujícími CD40L a IL-2 (35). Byla zjištěna cytotoxická odpověď proti fibroblastům, poruchy krvetvorby, hepatosplenomegalie a ztráta srsti. Protinádorová odpověď byla však asociovaná s touto indukci autoimunity. Při podání nižších dávek dendritických buněk se autoimunitní, ale ani protinádorové účinky nezjistily. V některých experimentech na myších podané dendritické buňky indukovaly toleranci vůči

exprimovanému antigenu. Tato tolerance se dala potlačit podáním interleukinu-12 (10, 11). Potenciálním rizikem podávání dendritických buněk je tedy vyvolání tolerance proti nádorovému antigenu. Tento problém se zatím vyskytl pouze v experimentu na myších (10, 11). V klinické praxi nebyl zjištěn případ akcelerované progresie tumoru po podání dendritických buněk. Z dostupných údajů se zdá, že při podání dendritických buněk aktivovaných autologním Id-proteinem nedochází ke skřížené imunitní reakci proti jiným buňkám či tkáním. Dendritické buňky prokázaly v klinických studiích vysoký stupeň bezpečnosti – nežádoucím účinkem jsou zpravidla pouze omezené a lokální reakce, které se navíc v některých případech dají připsat na vrub konkomitantního podávání cytokinů.

4. Bezpečnostní panel při použití vakcinací v klinické praxi

Před klinickou aplikací produktů buněčné imunoterapie je nezbytné dodržet bezpečnostní pravidla, která v maximální míře omezí riziko podání kontaminované vakcíny. Podle bezpečnostního protokolu používaného v naší laboratoři v preklinických studiích s dendritickými buňkami mezi standardní vyšetření patří aerobní a anaerobní kultivace vzorků odebraných den 0 a den 6 kultivace, stanovení endotoxinu a testy na kontaminaci mykoplasmaty v den 6 kultivace (24, 38) a mikroskopické vyšetření po barvení podle Grama bezprostředně před podáním vakcíny. Při přípravě bezbuněčné vakcíny s použitím Id-proteinu se provádí stanovení endotoxinu.

5. Závěr

V klinických studiích vakcinací u mnohočetného myelomu byly klinické odpovědi pozorovány pouze u menšiny pacientů. Podle výsledků laboratorních a klinických studií se zdá, že protinádorová imunita u pacientů s mnohočetným myelomem selhává následkem dysregulací cytokinové sítě, poruchy v expresi povrchových kostimulačních receptorů a defektů repertoáru T-lymfocytů (8). Tyto mechanismy se společně podílejí na tom, že nádorové buňky uniknou efektorům imunitního systému. V současnosti probíhá intenzivní výzkum nových strategií, které by zlepšily účinnost imunoterapie u myelomu využitím nových způsobů aktivace imunitního systému (8). Už nyní se však dá říct, že preklinické a klinické vakcinační studie u mnohočetného myelomu významně přispěly k našim znalostem o imunitních aspektech nádorových chorob. Tyto výzkumy budou bezpochyby přínosem pro tvorbu nové generace imunoterapeutických protokolů.

Práce byla podpořena grantem GAČR 301/00/0405 a výkumným záměrem VZ MZČR 6526 9705.

Literatura

1. Barratt-Boyes SM, Watkins SC, Finn OJ. Migration of cultured chimpanzee dendritic cells following intravenous and subcutaneous injection. *Adv Exp Med Biol*. 1997;417:71-5
2. Barratt-Boyes SM, Watkins SC, Finn OJ. In vivo migration of dendritic cells differentiated in vitro: a chimpanzee model. *J Immunol* 1997, 158: 4543-4547.
3. Bender A, Sapp M, Schuler G, Steinman RM, Bhardwaj N: Improved methods for the generation of dendritic cells from nonproliferating progenitors in human blood. *J Immunol Methods* 1996, 196: 121-135.
4. Bergenbrant S, Yi Q, Österborg A, et al.: Modulation of anti-idiotypic immune response by immunization with the autologous M-component protein in multiple myeloma patients. *Brit J Haematol* 1996, 92: 840-846.
5. Bianchi A, Massaia M. Idiotypic vaccination in B-cell malignancies. *Mol Med Today* 1997;3:435-41.
6. Brossart P, Wirths S, Brugger W, Kanz L. Dendritic cells in cancer vaccines. *Exp Hematol* 2001; 29:1247-1255.
7. Büchler T, Hájek R, Bourková L, et al.: Generation of antigen-loaded dendritic cells in a serum-free medium using different cytokine combinations. *Vaccine* 2002 (v tisku).

8. Büchler T, Hájek R. Dendritic cell vaccines in the treatment of multiple myeloma - advances and limitations. *Medical Oncology* 2002 (v tisku).
9. Cull G, Durrant L, Stainer C, Haynes A, Russell N. Generation of anti-idiotypic immune responses following vaccination with idiotype-protein pulsed dendritic cells in myeloma. *Br J Haematol* 1999; 107:648-655.
10. Finkelman FD, Lees A, Birnbaum R, Gause WC, Morris SC. Dendritic cells can present antigen in vivo in a tolerogenic or immunogenic fashion. *J Immunol*. 1996 Aug 15;157(4):1406-14.
11. Grohmann U, Bianchi R, Ayroldi E, et al. A tumor-associated and self antigen peptide presented by dendritic cells may induce T cell anergy in vivo, but IL-12 can prevent or revert the anergic state. *J Immunol*. 1997 Apr 15;158(8):3593-602.
12. Hájek R, Adam Z, Křivanová A, et al.: Current role of immunotherapy in multiple myeloma. *Acta Medica Austriaca* 1998, 25, 3: 79-86.
13. Hájek R, Butch AW. Dendritic cell biology and the application of dendritic cells to immunotherapy of multiple myeloma. *Med Oncol*. 2000 Feb;17(1):2-15.
14. Hart DNJ.: Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 1997, 90: 3245-3287.
15. Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al.: Vaccination of patients with B-cell

- lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nature Med* 1996; 2: 52-58.
16. Ingulli E, Mondino A, Khoruts A, Jenkins MK. In vivo detection of dendritic cell antigen presentation to CD4(+) T cells. *J Exp Med*. 1997 Jun 16;185(12):2133-41.
 17. Ishisaka T, Nevin B, Valone FH, Kothari SS, Peshwa MV. Comparison of Cryopreserved Versus Fresh Formulation of Idiotype-Loaded Autologous Dendritic Cell Vaccine. Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 7-11, 2001; Orlando, Florida. Abstract 4989.
 18. Kamath AT, Pooley J, O'Keeffe MA, et al. The development, maturation, and turnover rate of mouse spleen dendritic cell populations. *J Immunol*. 2000 Dec 15;165(12):6762-70.
 19. Kwak LW, Campbell MJ, Czerwinski DK, Hart S, Miller RA, Levy R. Induction of immune responses in patients with B-cell lymphoma against the surface-immunoglobulin idiotype expressed by their tumors. *N Engl J Med*. 1992 Oct 22;327(17):1209-15.
 20. Kwak LW, Taub DD, Duffey PL, et al.: Transfer of myeloma idiotype-specific immunity from an actively immunised marrow donor. *Lancet* 1995, 345: 1016-1020.
 21. Kwak LW, Thielemans K, Massaia M: Idiotypic Vaccination as Therapy for Multiple Myeloma. *Semin Hematol* 1999, 6, 1(Suppl 3): 34-37.
 22. Lim SH, Bailey-Wood R. Idiotypic protein-pulsed dendritic cell vaccination in multiple myeloma. *Int J Cancer* 1999;83:215-22.
 23. Lim SH, Bailey-Wood R: Idiotypic protein-pulsed dendritic cell vaccination in multiple myeloma. *Int J Cancer* 1999; 83:215-222.
 24. Lincoln CK, Gabridge MG. Cell culture contamination: sources, consequences, prevention, and elimination. *Methods Cell Biol*. 1998; 57: 49-65.
 25. Liso A, Stockerl-Goldstein KE, Auffermann-Gretzinger S, et al. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:621-627
 26. Lynch RG, Graff RJ, Sirisinha S, Simms ES, Eisen HN. Myeloma proteins as tumor-specific transplantation antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1972;69:1540-4.
 27. MacKenzie M, Strang G, Peshwa M, Sopapan J, Valone F: Phase I/II trial of immunotherapy with idiotype-loaded autologous dendritic cells (APC8020) for refractory multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 (Suppl 1): abstr 108a.
 28. Massaia M, Borrione P, Battaglio S, et al. Idiotype vaccination in human myeloma: generation of tumor-specific immune responses after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1999 Jul 15;94(2):673-83.
 29. Mayordomo JL, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity. *Nat Med*. 1995 Dec;1(12):1297-302.
 30. Österborg A, Masucci M, Bergenbrant S, Holm G, Lefvert AK, Mellstedt H. Generation of T cell clones binding F(ab')₂ fragments of the idiotypic immunoglobulin in patients with monoclonal gammopathy. *Cancer Immunol Immunother* 1991;34:157-62.
 31. Österborg A, Yi Q, Henriksson L, et al. Idiotype immunization combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myeloma patients induced type I, major histocompatibility complex-restricted, CD8- and CD4-specific T-cell responses. *Blood* 1998, 91: 2459-2466.
 32. Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma - a feasibility study. *Blood* 1999; 93: 2411-2419
 33. Romani N, Koide S, Crowley M, et al.: Presentation of exogenous protein antigens by dendritic cells to T cell clones. Intact protein is presented best by immature, epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1989, 169: 1169-1178.
 34. Romani N, Reider D, Heuer M, et al.: Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability. *J Immunol Methods* 1996, 196: 137-151.
 35. Roskrow MA, Dilloo D, Suzuki N, Zhong W, Rooney CM, Brenner MK. Autoimmune disease induced by dendritic cell immunization against leukemia. *Leuk Res*. 1999 Jun;23(6):549-57.
 36. Ruffini PA, Kwak LW. Immunotherapy of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:260-7.
 37. Sallusto F, Cella M, Daniel C, Lanzavecchia A: Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products [see comments]. *J Exp Med* 1995, 182: 389-400.
 38. Stacey A, Doyle A. Routine testing of cell cultures and their products for mycoplasma contamination. *Methods Mol Biol*. 1997;75:305-11.
 39. Steinman RM.: Dendritic cells and immune-based therapies. *Exp Hematol* 1996, 24: 859-862
 40. Timmerman JM, Levy R. Linkage of foreign carrier protein to a self-tumor antigen enhances the immunogenicity of a pulsed dendritic cell vaccine. *J Immunol* 2000; 164:4797-4803.
 41. Titzer S, Christensen O, Manzke O, et al. Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells: immunological and clinical aspects. *Br J Haematol* 2000; 108:805-816
 42. Treon SP, Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. *Semin Oncol* 2000;27 (Suppl 12):79-85.
 43. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al.: Graft-versus-myeloma-effect: Proof and principle. *Blood* 1996, 87: 1196-1197.
 44. Wen YJ, Barlogie B, Yi Q. Idiotype-specific cytotoxic T lymphocytes in multiple myeloma: evidence for their capacity to lyse autologous primary tumor cells. *Blood* 2001 15;97:1750-5.
 45. Wen YJ, Ling M, Bailey-Wood R, Lim SH: Idiotypic protein-pulsed adherent peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells prime immune system in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 1998, 4: 957-962.
 46. Yang S, Darrow TL, Vervaert CE, Seigler HF: Immunotherapeutic potential of tumor antigen-pulsed and unpulsed dendritic cells generated from murine bone marrow. *Cellular Immunol* 1997, 179: 84-95.
 47. Zeis M, Zunkel T, Steinmann J, Schmitz N, Uharek L. Enhanced antitumoral effectiveness of idiotype vaccination induced by the administration of Flt3 ligand combined with interleukin 2 against a murine myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:93-102.

DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU MNOHOČETNÉHO MYELOMU VYPRACOVANÉ ANGLICKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOSTI V ROCE U 2001 – VZOR INFORMACE POSKYTUJÍCÍ KOMPLETNÍ OBRAZ SOUČASNÝCH ZNALOSTÍ A OPTIMÁLNÍCH LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

(„uverejňeno se souhlasem The UK Myeloma Forum. Tato guidelines byla poprvé publikována v *British Journal of Haematology* 2001, 115: 522-540“)

GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA ELABORATED WITH THE UK MYELOMA FORUM IN 2001. EXAMPLE OF COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHMS

(„published with the permission of The UK Myeloma Forum. The guidelines were first published in *British Journal of Haematology* 2001, 115: 522-540“)

ADAM Z., VORLÍČEK J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVISTĚ BOHUNICE

Léčbu volíme dle diagnózy, klinického stadia a prognostických faktorů

Každý lékař stojí před otázkou „co považovat pro pacienta v určitém stadiu určité choroby za optimální léčbu“.

Zde musíme říci, že zatím většinou nejsme schopni stanovit optimální léčbu pro konkrétního jedince s maligní chorobou, „ušít ji individuálně na jeho míru, *individual tailoring of therapy*“ a předpovědět účinek jednotlivých léčebných možností. To snad bude možné v budoucnosti.

V současnosti se samozřejmě snažíme pro konkrétního pacienta zvolit co nejvhodnější léčbu. Nejpřesnějším způsobem, jak toho dosáhnout, je zařazení pacienta do skupiny s určitým klinickým stádiem nemoci a s určitými prognostickými faktory. Pro tyto jednotlivé skupiny (charakterizované přesným stádiem nemoci a případně určitými prognostickými faktory) již víme z klinických studií, co lze považovat za současnou optimální, neboli též standardní léčbu, jaká léčba se testuje v rámci klinických studií a jaká léčba se stala zastaralou, neboli obsoletní. **Termínem zastaralá myslíme fakt, že novější léčebné postupy mají prokazatelně a zásadně lepší výsledky, nikoliv časový faktor nebo módnost.** Obecně lze charakterizovat definici optimální léčby dle schématu č. 1.

Musíme říci, že takhle jednoznačně se obvykle definuje léčba první linie. Léčba druhé linie, která se podává po selhání léčby první, se definuje již obtížněji. Přesná pravidla pro léčbu třetí linie při selhání dvou předchozích se již obvykle nestanovují, neboť zde přicházejí do hry další faktory, celkový stav pacienta, tolerance další léčby, takže tyto postupy se individuálně volí pro každou konkrétní situaci.

Na rozdíl od léčby první linie, která bývá definována poměrně přesně, pro léčbu druhé případně třetí linie lze stanovit jen základní linie. To znamená zjistit, zda léčba druhé či třetí linie je spojená s prodloužením přežití, či se zjevným zlepšením kvality života. U chemosenzitivních nádorů tomu tak bývá, naopak u některých chemorezistentních nádorů se uvádí, při selhání léčby první linie již léčba druhé či třetí linie nepřináší pacientovi další prospěch, viz citovaná léčebná doporučení uváděná v knize *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, Grada 2002. V rámci léčebného doporučení lze tedy konstatovat, zda léčba druhé či třetí linie je u dané diagnózy vůbec přínosem a pokud ano, tak jaké alternativy připadají v úvahu.

Jaké informace máme k dispozici, abychom stanovili optimální léčbu?

Zavedení počítačů do běžného života před 10 – 20 lety zrychlilo komunikace, zásadně usnadnilo psaní publikací a zřejmě také přispělo k explozivnímu zvýšení počtu odborných medi-

álních časopisů, kterých je jenom v ČR více než 100. K podobnému nárůstu počtu odborných časopisů dochází v celém světě, a proto je světová lékařská literatura málo přehledná. V časopisech lze nalézt obrovské množství publikací o jednotlivých chorobách a o jejich léčbě. Následující text shrnuje pravidla, jak se v této záplavě publikací orientovat a udržet přehled o těch oblastech, které jsou zásadní pro výkon povolání jednotlivých lékařů.

Pokud se zajímáme dominantně o léčbu nemocí, tak lze jednotlivé publikace v odborných časopisech rozdělit do několika kategorií. V následujícím textu tyto kategorie vyjmenujeme a naznačíme, jak jsou jednotlivé typy informací důležité pro lékaře, který se rozhoduje o tom, jakou léčbu má svému pacientovi poskytnout.

Popisy případů

Popisy případů (*case report*) – informují spíše o raritách, málo frekventních problémech a o jejich řešení. Jejich znalost může pomoci při řešení obdobného raritního případu. Informace o léčbě některých velmi vzácných chorob je někdy nutno posbírat právě z těchto popisů jednotlivých případů. Z hematologie lze jmenovat například Castlemanovu chorobu, POEMS syndrom, Schnitzlerův syndrom, některá histiocytární onemocnění dospělých a podobně. Léčbou těchto chorob se pro celkový malý počet pacientů nezabývají žádné větší klinické studie.

Klinické studie

Klinické studie představují metodu vědeckého poznání, jejíž cílem je zjistit, co je pro určité stadium určité choroby optimální léčbou. Metodika klinických studií je v odborných publikacích velmi podrobně propracována. V následujících řádcích přinášíme jen ty nejzákladnější informace. Klinické studie lze provádět buď retrospektivně nebo prospektivně na kolektivech pacientů, jejichž počet je tak velký, aby vykompenzoval variabilitu individuálního průběhu nemoci. Kolektiv pacientů musí být tak velký, aby dovolil provedení dostatečně přesné statistické analýzy. Nově vyvinuté léky nebo komplexní léčebné postupy, u nichž se z preklinických testů usuzuje na možný přínos pro praxi, musí být srovnány v klinických studiích s nejlepší současnou metodou, které se říká také zlatý standard (*gold standard*), aby se prokázalo, zda jsou či nejsou lepší. Klinické studie, které srovnávají jednotlivé léčebné postupy jsou jedinou možnou cestou, kterou se může ubírat cesta vědeckého pokroku v medicíně. Podnikatelé, kteří vydělávají na léčbě takzvanou „alternativní medicínou“ se tomuto objektivnímu srovnávání pečlivě vyvíjejí. Pacienti, kteří jsou zařazeni do skupiny s novým testovaným lékem mají naději, že budou první, kteří budou mít z tohoto postupu prospěch.

Účinnost nového léku, nebo léčebného postupu ověřeného v preklinických experimentech musí projít celkem třemi fázemi klinického zkoušení, než se nový lék či nová metoda léčby dostane do masového použití. Tyto tři fáze klinických studií tvoří spojující článek mezi testováním na buněčných kulturách či zvířetím modelu a standardním léčebným použitím.

Preklinické studie

Před podáním nového léku prvním nemocnému jsou jednotlivé léky testovány na buněčných liniích a dále na zvířecích modelech s cílem získat přibližné informace o účinnosti, toxicitě, maximální tolerované dávce. Chemická, farmakologická, farmakokinetická a toxikologická data jsou nutná k vytvoření základní představy o rizicích nové látky pro pacienta. Na zvířetím modelu se musí získat informace o snášenlivosti, toxicitě a nevhodnějších způsobech podání.

Klinické studie I. fáze

Klinické studie I. fáze mají za cíl informovat o akutní a subakutní toxicitě nově připraveného léku či komplexního léčebného postupu a stanovit maximální tolerované dávky. Tyto studie mají za cíl dále zjistit, jestli jsou nežádoucí účinky předvídatelné, reverzibilní, a tedy zvladatelné. Je nutné, aby v rámci fáze I byl lék testován na pacientech s normální funkcí základních orgánů, kteří mají pravděpodobnost nejméně tříměsíčního přežití, aby bylo možné dokumentovat pomalu nastupující nežádoucí účinky.

Dávky testovaného léku se postupně zvyšují, první dávka odpovídá obvykle 1/10 LD-10 pro myši. Pro testování jednotlivých stupňů dávek jsou zapotřebí minimálně tři nemocní. Publikované informace o výsledcích klinických studií I. fáze přinášejí užitek převážně lékařům plánujícím studie II. fáze, které mají za cíl vyhodnotit účinnost určité léčby či léku na vhodném souboru pacientů. Pro lékaře poskytujícího standardní léčbu mimo klinických studií nejsou zásadním přínosem. Výsledky těchto studií obvykle nejsou k dispozici široké lékařské veřejnosti, protože nejsou in extenso publikovány.

Klinické studie II. fáze

Klinické studie II. fáze slouží k ověření léčebného účinku nějakého léku či léčby (kombinací léků nebo lékových forem), nebo nových způsobů aplikace léků. Tyto studie se zpravidla provádějí nerandomizovaně. V případě nové léčebné substancie se provádí testování na takzvaných 10 signálních nádorech (karcinom prsu, tlustého střeva, bronchů, vaječníků, slinivky břišní, ledvin, a dále na akutní myeloidní leukemii, gliomech a melanomu). Pro klinické zkoušky II. fáze není zapotřebí velkému počtu pacientů, je však nutno, aby u všech nemocných bylo možné dobře měřit účinek léčby. Vzhledem k tomu, že ten závisí nejen na typu maligní nemoci, ale také na jejím rozsahu, gradingu, míře předléčenosti atd., je nutné provést pečlivou stratifikaci nemocných dle uvedených kritérií.

Klinické studie fáze II. jsou velmi důležité, neboť dle jejich výsledku je léčebná metoda buď dále testována, nebo naopak zavržená pro malou účinnost nebo toxicitu. Nejnadanější léčebné metody ověřené klinickým testováním II. fáze by pak měly být vyzkoušeny v rámci klinických studií III. fáze.

Publikované výsledky studií fáze II. jsou sice zásadním orientačním bodem pro další klinický výzkum, nejsou však informací, dle níž by se řídili lékaři poskytující standardní léčbu mimo klinické studie. Články, popisující výsledky klinických studií, jsou zásadní informací pro plánování klinických studií III. Pouze informace o farmakokinetice, která je v rámci studií II. fáze často analyzována, mají obecnou platnost. Informace ze studií II. fáze se někdy zohledňují v onkologii při individuálním plánování léčby v případě rezistence na standardní léčbu, tedy v případech, kdy standardní postupy nedávají nadě-

ji na jakékoliv ovlivnění délky života a lékaři se snaží pro pacienta přece jenom něco udělat.

Klinické studie III. fáze

Zatímco klinické studie I. a II. fáze hodnotí nový lék, cílem klinického zkoušení III. fáze je provést srovnání, otestovat nadějně postupy léčby (ověřené klinickými studii II) a porovnat je s takzvanou nejlepší dostupnou standardní léčbou (*best available standard or golden standard*). Tyto studie jsou zásadně prospektivní, randomizované. V kontrolní skupině je buď placebo, pokud není vhodná standardní léčba, nebo nejlepší současná standardní léčba. Vzhledem k tomu, že rozdíly v účinnosti léků obvykle nejsou až tak velké, je zapotřebí provést klinické zkoušení na velmi početných skupinách pacientů, aby nevelké rozdíly v účinnosti standardní a testované metody mohly dosáhnout statistické významnosti. Pacienti musí být takzvaně randomizováni, rozděleni do jednotlivých skupin tak, aby v jednotlivých skupinách byli pacienti se stejným či velmi podobným zastoupením rizikových faktorů (stratifikace nemocných). Tento postup by měl neutralizovat faktory, které by mohly ovlivnit výsledek léčby.

Síla výpovědi je o to větší, čím větší je vyšetřovaný kolektiv a čím kratší je interval od zahájení studie do vyhodnocení výsledků. Z těchto důvodů je nutno klinické testování III. fáze provádět v rámci kooperativních multicentrických studií. Pokud nová testovaná léčba dosáhne lepších úspěchů než současná standardní léčba, má naději stát se novým zlatým standardem.

Publikované výsledky studií III. fáze představují (na rozdíl od I. a II. fáze) pro lékaře poskytujícího léčbu mimo klinických studií důležité informace, dle nichž se může řídit výběr léčby.

Klinické studie IV. fáze

Po provedení těchto studií a po registraci nového léčiva jsou organizovány klinické studie IV. fáze, které mají dále prohloubit poznání žádoucích i nežádoucích účinků nového léku. Tyto studie jsou důležité, neboť umožňují upřesnit informace o frekvenci a typu nežádoucích účinků.

Publikované informace z těchto studií přinášejí informace hlavně o nežádoucích účincích.

Vznik společností pro studium jednotlivých chorob

S nutností zařazovat do klinických studií poměrně velké počty pacientů je spojen další jev pozorovatelný v ekonomicky vyspělých zemích, vznik zájmových skupin s formální strukturou, jejichž cílem je organizace a provádění velkých prospektivních randomizovaných studií fáze III a IV, které mají potenciál nacházet lepší a lepší metody. Takovou vzorovou skupinou je Německá skupina pro studium chronické lymfatické leukemie, nebo Hodgkinovy nemoci, které vytvořily výzkumné protokoly pro všechny fáze a typy pacientů s touto nemocí. Aktivita této skupiny pokrývá všechny německy mluvící země a na její práci se podílejí i některá centra v ČR. Stejně tak jsou vytvořeny skupiny studující léčbu mnohočetného myelomu. V zemích s velkým počtem obyvatel jsou vytvořeny na společném jazykovém základě – Frankofonní skupina pro studium myelomu, Anglická skupina pro studium myelomu ve Velké Británii a v Německu jsou zatím dvě skupiny pro studium mnohočetného myelomu, které však mají společné protokoly.

Země s menším počtem pacientů jsou neúprosnou statistikou nuceny, aby vytvářely společné skupiny, například Nordic Myeloma Group⁴⁴, která vytváří společné protokoly pro Finsko, Švédsko, Norsko a Dánsko. Tyto jednotlivé země nejsou schopny totiž mít samostatné národní studie, neboť nedostatečný počet pacientů by jim nedovolil rychle dosahovat statisticky významných výsledků a závěrů v rámci studií III. a IV. fáze.

A jak to vypadá v ČR? Pokud je autorům známo, tak v roce 2002 probíhá v ČR jedinná národní prospektivní randomizovaná studie, kterou je studie České myelomové skupiny, kte-

rá probíhá ve spolupráci se slovenskými centry. Česká lymfomová skupina má také svoji klinickou studii, která však je jen popisná, není randomizovaná.

Autoři se domnívají, že lékaři České republiky mohou tvořit vlastní výzkumné klinické studie III. fáze jedině pro maligní choroby s velmi vysokou incidencí. V ostatních případech považujeme za vhodnější podílet se na smysluplných multicentrických mezinárodních studiích, které díky podstatně většímu počtu nemocných rychleji a přesněji zodpoví testovanou otázku. Tyto velké mezinárodní studie mají obvykle referenční centra k přehodnocování histologických, zobrazovacích i nejdůležitějších laboratorních vyšetření, aby byla odstraněna variabilita hodnocení jednotlivých nemocnic a také svoje biostatistická centra.

Metaanalýzy klinických studií

Metaanalýzy publikované v zahraničních odborných časopisech představují statistickou analýzu a shrnutí výsledků všech dostupných klinických studií III. fáze, které hledají odpověď na určitou otázku. Zlepšení léčebných výsledků dosažené použitím nových léčebných metod je mnohy nevelké. To znamená, že nová metoda prodlouží průměrné přežití řádově o několik týdnů až měsíců. Přitom průměrné přežití při použití starší léčebné metody dosahuje několika let a délka přežití u jednotlivých pacientů kolísá od několika měsíců po více než 10 let. Aby se toto nevelké prodloužení přežití podařilo jednoznačně statisticky prokázat při uvedeném průměrném přežití, je zapotřebí velmi početných souborů nemocných v obou randomizovaných skupinách, aby se vykompenzovala individuální variabilita a vliv náhodného rozdělení pacientů s rozdílnou agresivitou choroby do testovaných skupin. To mnohdy nespĺňují ani velké klinické studie III. fáze. Tím vysvětlujeme, že je možné nalézt studie III. fáze s protichůdnými závěry, jak demonstrujeme v dalším textu na příkladě studií testujících interferon alfa u pacientů s mnohočetným myelomem.

Podobných protichůdných výsledků studií III. fáze lze v odborné literatuře nalézt více a to i při stovkových počtech pacientů v obou randomizovaných skupinách.

To znamená, že známe-li výsledky jedné studie fáze III., stále nemůžeme říci, že víme, co je současná nejlepší standardní léčba. Musíme znát buď výsledky všech studií III. fáze, analyzující určitý problém, nebo alespoň výsledky metaanalýzy studií, které řeší ten stejný problém.

Nutno však připustit, že jednotlivý lékař je schopen takto intenzivně sledovat publikace jen o velmi omezeném počtu diagnóz, neboť takové intenzivní sledování literatury předpokládá neustálé sledování nových publikací v databázi Medline nebo Current Content a získávání těch článků, které se dotýkají sledovaného problému. Metaanalýzy představují pro lékaře cenné shrnutí učitě oblastí, informace z metaanalýz je možno použít při rozhodování o jednotlivých léčebných možnostech.

Přehledné články

Přehledné články (*review*) shrnují informace o určitém problému (nemoci a její léčbě). Jestliže je přehledný článek dobře vytvořen, může být podkladem pro léčbu. Pokud tyto články vycházejí v recenzovaných časopisech, procházejí již kontrolou několika recenzentů, kteří mají garantovat objektivnost informací. Hodně však záleží na osobnosti autora, jak moc si dá záležet na získání všech informací o popisovaném problému.

První dojmy z pohledu na odbornou onkologickou literaturu a obecná pravidla pro hodnocení těchto informací

Při prvním pohledu na literaturu o léčbě maligních chorob naráží lékař na matoucí koktejly mnoholékových kombinací, jejichž aplikace má nejasné výsledky. Onkologická literatura

popisuje mnoho různých kombinací a permutací léčebných cytostatických schémat, kombinovaných případně s radioterapií nebo operační léčbou. Posoudit, který léčebný postup je lepší a který horší, je opravdu někdy nemožné. Při pohledu na tuto záplavu odborné literatury je nutno mít na mysli následující skutečnosti.

- Malé nerandomizované studie hlásí výsledky mnohem lepší, než pak vychází v následných randomizovaných velkých studiích, ačkoliv je použit stejný léčebný postup. Toto není způsobeno komerčním tlakem, ale všestranně zvýšenou péčí o pacienty ve studii a také jejich výběrem. Tato komplexní intenzivní péče ve velké multicentrické studii již není realizovatelná. Výsledky velkých studií jsou proto zákonitě horší. Příkladem může být vývoj léčby lymfomů v předchozím desetiletí, kdy se objevily četné publikace o léčbě maligních lymfomů takzvanými protokoly 3. generace, které dosahovaly mnohem lepších výsledků než do té doby standardní léčba kombinací CHOP. To vedlo k tomu, že tyto dražší a obtížnější proveditelné léčebné postupy se začaly používat i mimo klinické studie. Velkým překvapením byly pak výsledky prospektivních randomizovaných studií III. fáze, které neprokázaly statisticky významný rozdíl v uvedených postupech, ale více komplikací při použití takzvaných protokolů III. generace, což vedlo k návratu ke standardní chemoterapii CHOP. Přehled vývoje léčby maligních lymfomů lze nalézt v knize Hematologie II, Grada 2001.
- Pro pacienta znamená zahrnutí do jakékoliv studie zintenzivnění kontrol a nakonec i všestranná péče, což je pro něho nepochybně přínosem.
- Výsledky jednoho centra jsou vždy lepší než výsledky multicentrické studie z výše uvedených důvodů.
- Mnohé publikace jsou zakončeny následující větou: *These results are encouraging and warrant further investigation.* Přeloženo do češtiny to znamená: *Výsledky jsou povzbuzující a zasluhují dalšího studia.* V těchto případech doporučujeme v klidu vyčkat výsledků onoho dalšího studia a dalších publikací.
- Malé studie s pozitivními závěry jsou spíše přijímány k publikaci než malé studie s negativními závěry.
- Pilotní studie s novými léky dosahují často báječných výsledků, které se však později nezdaří reprodukovat.
- Orientaci o účinnosti jednotlivých metod přináší tedy nejvíce velké klinické studie III. fáze. Ale i tyto studie mohou přinést vzájemně protichůdné závěry. Všimněte si počtu pacientů zařazených do studie, studie s malými počty nemocných nemusí přinášet věrohodné informace

Informace z učebnic

Učebnice představují základ pro získání informací o léčbě jednotlivých chorob. Na tomto místě musíme připomenout, že autoři učebnic mají dvě možnosti jak psát o léčbě.

První alternativou je obecně informovat o tom, že pro pacienty s konkrétní diagnózou se používají určité léčebné modality. Ty jsou jenom obecně vyjmenovány, bez specifikování pro jaké stadium, jakou metodu a s jakým efektem ji lze použít. Takto obecně formulovaná informace má výhodu v tom, že díky své nekonkrétnosti a neobsažnosti nemůže rychle zestárnout. Lékař však pro léčebné rozhodnutí si musí opatřit informace pro řešení konkrétních situací z odborných časopisů či jiných zdrojů.

Druhou alternativu představují učebnice, které přesně definují léčebné modality optimální v určitém roce pro konkrétní stadia konkrétních chorob. Tímto konkrétním způsobem je psána i kniha *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Grada 2002*, která vychází z *guidelines* pro diagnostiku a léčbu Americké onkologické společnosti (*American Society of Clinical Oncology*) z roku 2000 a doporučení Evropské onkologické společnosti (*European Society of Medical Oncology -ESMO*) z roku 2001. Takto psaná kniha umož-

ní lékaři po několik následujících let stanovovat konkrétní léčbu, ale jen do té doby, než se objeví nové léky a nové postupy. Stárnutí takové knihy probíhá rychle, nicméně po období její platnosti může být základem pro rozhodování o způsobu léčby.

V zahraniční literatuře lze najít velmi často po sobě vycházející knihy, které definují optimální postupy platné pro určité roky, například Coon's Current Therapy 2002, W.B. Saunders Company. Ale i tak se občas vloudí i do zahraniční knihy chybičky, při tvorbě nového přepracovaného vydání její autor zapomené z předchozího pozměnit a již zde máme špatné léčebné doporučení.

Obecný problém našich knih je však to, že od jejich napsání do vydání uplyne minimálně 6 měsíců, někdy však rok i více a jejich reedice, pokud k ní vůbec dojde, má příliš dlouhé intervaly.

Léčebná doporučení pro diagnostiku a léčbu – guidelines for diagnosis and therapy

V posledních letech je možné pozorovat explozi těchto guidelines pro léčbu. Představují informační formu, kterou jsme dříve, před deseti lety, téměř nevěděli. Tato doporučení pro diagnostiku a léčbu jsou tedy relativní novinkou posledních let. Formulování *guidelines* je asi jedinou možnou reakcí na informační explozi a na neustále se vyvíjející názory na léčbu určitých chorob. Není totiž v silách jednoho lékaře, aby přečetl všechny publikace s výsledky klinických studií fáze III, které se týkají všech nemocí spadajících do jeho odbornosti. Musíme připustit, že již získání těchto textů je v ČR problémem, neboť výsledky velkých klinických studií fáze III jsou zveřejňovány v zahraničních časopisech a nikoliv v českém odborném písemnictví.

Domníváme se, že význam *guidelines* se bude v dalších letech neustále zvyšovat. Jejich výhodou proti knižním publikacím je, že od jejich vytvoření do jejich zveřejnění v odborném časopise nebo na internetu uplyne krátká doba. Pokud se chcete s *guidelines* seznámit, stačí v databázi Medline zadat dvě klíčová slova, *guidelines* a určitou diagnózu.

Léčebná doporučení – National Cancer Comprehensive Network guidelines

V roce 2000 vydala Americká onkologická společnost (*National Cancer Comprehensive Network – NCCN*) písemnou a elektronickou formu *guidelines* pro většinu onkologických chorob. Tento první CD disk s *guidelines* nás šifřili zástupci firmy Bristol Myers Squibb, jimž za tento počín velmi děkujeme. NCCN *guidelines* mají podobnou strukturu jako má přeložené anglické doporučení. Obsahují napřed stručný přehled se všemi zásadními literárními citacemi, a pak je z tohoto přehledu odvozeno doporučení pro léčbu. Pro překlad NCCN *guidelines* jsme nedostali svolení s oddůvodněním, že by v naší odborné literatuře bylo používáno v době, kdy již bude existovat originální nové.

Ve zjednodušené formě lze NCCN doporučení najít v české knize *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Grada 2002*. Z NCCN doporučení vychází doporučení pro léčbu v každé kapitole, pokud se však v době korektury textu (jaro 2002) objevily nová fakta o léčbě, jsou v této knize také zohledněny.

V roce 2002 lze již léčebná doporučení NCCN nalézt na internetu (<http://www.nccn.org>). Na první stránce je přehled všech informací. Volně přístupné jsou stránky pro pacienty s informacemi o jednotlivých chorobách, informace o síti odborných pracovišť a doporučený optimální rozsah preventivních protinádorových prohlídek. Vzstup na stránky, kde jsou uvedena léčebná doporučení určená pro lékaře (*Practice Guidelines in Oncology*), vyžaduje po zájemci, aby se napřed elektronicky zaregistroval, vyplnil svoje jméno, pracoviště, e-mailovou adresu a aby si zvolil svoje heslo pro další vstupy. Po takto provedené internetové registraci se na obrazov-

ce objeví seznam téměř všech maligních nemocí a po kliknutí na diagnózu se rozbalí jak text, popisující základní informace, z nichž vycházejí doporučení a následně schematicky nakreslené doporučené postupy vyšetření, léčby a dalšího sledování.

V roce 2002 však již také lze získat nové CD se všemi léčebnými doporučeními opět od zástupců firmy Bristol Myers Squibb.

Léčebná doporučení European Society of Medical Oncology – ESMO

European Society of Medical Oncology začala v roce 2001 vydávat v časopise *Annals of Oncology* takzvaná *Minimum Clinical Recommendation*, neboli minimální léčebná doporučení a v roce 2002 je členové ESMO dostali ve svázené formě. Již v úvodu těchto *guidelines* je uvedeno, že k jejich tvorbě bylo přistoupeno v době, kdy do této organizace byly přijaty nové země ze Střední a Východní Evropy a kdy již existovaly podrobné *guidelines* vytvořené v jednotlivých zemích západní Evropy. Proto se redaktoři doporučení ESMO rozhodli neopakovat podrobná *guidelines* dostupná v jednotlivých zemích, nezaměřili se na definování horní hranice nejlepšího standardu, ale zaměřili se na definování dolního limitu a proto nazvali svoje doporučení *Minimum Clinical Recommendation*, neboť doufají, že v tomto rozsahu by měla být léčba proveditelná v rámci všech zemích ESMO.

Léčebná doporučení v jiných zemích

Doporučení pro léčbu jednotlivých chorob jsou vytvářeny odbornými společnostmi ve všech velkých zemích. Například v Německu je lze nalézt na stránce *Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie* (<http://www.dgho.de>), bohužel jen část je volně přístupná, zbytek vyžaduje hesla, jež mají členové této společnosti. Získání členství vyžaduje doporučení dvou členů této společnosti, principiální je možné i pro neobčany Německa. Obdobná rakouská společnost svoje *guidelines* na internetu nemá, velmi pravděpodobně používají německá, neboť nakonec obě německy mluvící společnosti mají každoroční společné odborné edukační sjezdy.

Léčebná doporučení vznikají však i v ČR.

V současnosti dostupná léčebná doporučení vytvořená v ČR lze nalézt na internetové stránce České onkologické společnosti www.linkos.cz a vyšla i jako písemná publikace nakladatelství Galén. Od NCCN a přeloženého anglického originálu se však velmi, ale opravu velmi liší menším objemem informací.

Domníváme se, že tvorba léčebných doporučení a jejich každoroční upravování je jedinou možnou cestou, jak koncentrovat informace nutné pro lékaře, neboť není možné, aby lékař neustále sledoval výsledky všech studií III. a IV. fáze, týkajících se všech chorob, které léčí. Považujeme za vhodné, aby každý lékař měl svoji slohu s léčebnými doporučeními a neustále si ji aktualizoval, jakmile se objeví čerstvější. Tato doporučení formulují, co je léčba *lege artis* a dodržování těchto postupů, případně písemné zdůvodnění, proč se léčba odchyluje od tohoto doporučení, může být důležité v případě právníkem formulované žaloby na špatně zvolenou léčbu. Čeho jiného by se mohla znalecká komise držet, než právě těchto doporučení pro léčbu akceptovaných odbornou společností?

Otázka je, kdo má být autorem a garantem léčebných standardů. V zahraničí jsou léčebná doporučení vytvářena a garantována odbornými lékařskými společnostmi a na jejich vypracování se jistě spoluúčastní i plátcí zdravotní péče. Neočekáváme, že u nás by tomu mělo být jinak.

Jak mají vypadat optimální léčebná doporučení?

Dominantním cílem našeho textu je informovat o tom, jak, ale britského a také našeho názoru, vypadá optimální léčebné doporučení. Vybrali jsme si chorobu, jejíž léčba je nám velmi

blízká, abychom mohli posoudit kvalitu tohoto doporučení. Pak jsme požádali autory anglického doporučení o zaslání písemného schválení a předkládáme Vám překlad.

Uvedením překladu tohoto doporučení chceme demonstrovat, že jeho vytvoření není nic jednoduchého, ale na druhé straně, že takto vypracované doporučení je zásadním pomocníkem pro lékaře.

Z prvního odstavce je zřetelně vidět, jak hodně času potřebovali autoři na vytvoření prověrky tohoto doporučení pro diskuzi v rámci hematologické společnosti a jak dlouho trvalo, než byla vytvořena tato definitivní verze.

Domníváme se, že je v některých případech schůdnější požádat o schválení překladu kvalitních zahraničních guidelines, vytvářených týmy odborníků a doplnit je komentářem platným pro ČR, než vytvářet vlastní guidelines. Tento postup může zajistit rychlejší šíření kvalitních doporučení, než jejich tvorba v ČR. Je jedno, zda takto upravené *guidelines* nazveme anglické s českým komentářem, nebo pro české *guidelines* vypracované na základě nejlepšího zahraničního doporučení.

Pokud totiž lidé tvořící guidelines nemají dostatek času a literatury, může místo kvalitního guideline vzniknout stručné, méně přesné až nepřesné doporučení, které nedává dokonalý obraz o stavu vědeckých názorů na léčbu určité nemoci a tedy nedává ani dokonalé instrukce, jak v jednotlivých případech postupovat.

Myslím, že je vhodné také připomenout, že jednotlivé země, v nichž jsou guidelines tvořeny, se také liší:

- podmínkami, které mají autoři pro tvorbu guidelines
- také se ale liší systémem poskytování zdravotní péče, což dále ještě připomeneme.

Rozdíly v zázemí autorů tvořících guidelines

Naše přehledná publikace Interferonu alfa v hematologii a onkologii byla tvořena převážně v USA v Parkland Hospital v Dallasu (kde zemřel Kennedy). V databázi Medline bylo možné okamžitě vyhledat veškeré články týkající se klinické aplikace interferonu alfa a v knihovně byly téměř všechny časopisy, jejichž citace byly uvedeny v rešerši z Medline. Během několika hodin bylo možné opatřit si xerokopie téměř všeho, co o tomto problému bylo publikováno. Články které v knihovně výjimečně nebyly k nalezení, do týdne knihovní služba opatřila, samozřejmě za poplatek. Odborná knihovna v Parkland Hospital měla otevřeno denně od 7 hodin do 24 hodin, pouze v neděli byl její provoz omezen na odpolední hodiny, 12 – 20 hodin. Materiál k přehledné kapitole o eozinofilii pro knihu Hematologie II jsem vyhledával v odborné knihovně AKH (Allgemeines Krankenhaus) ve Vídni, neboť do této knihovny máme z Brna nejlépe. Časopisů zde mají sice také hodně, ale zdaleka ne tak velký počet jako v Dallasu, takže ne vše jsem zde našel. Od knihovny v Dallasu se liší také otevírací dobou, v pracovní dny je otevřena jen do 20 hodin a v sobotu má otevřeno jen do 14 hodin, v neděli mají zavřeno.

Odborná knihovna ve Fakultní nemocnici v Brně prodělala obrovský a rychlý vývoj směrem kupředu, má podstatně větší počet odborných časopisů než tomu bylo před lety, ale s knihovnou ve Vídni a v Dallasu ji v žádném případě nelze srovnávat a to ani počtem odborných časopisů, ani počtem xeroxů, počítačů a ani otevírací dobou.

Tímto srovnáním informačních zdrojů jednotlivých odborných knihovny bychom chtěli podpořit naši ideu, že tvořit guidelines dle principů popsaných v prvním odstavci anglického léčebného doporučení je v České republice stále mnohem obtížnější než v USA, případně v jiných vyspělých průmyslových zemích.

Rozdíly v systému a úrovni poskytování zdravotní péče ve světě

Musíme vycházet z faktu, že již sice máme celosvětově platnou jednotnou klasifikaci chorob a jejich stadií (WHO a TNM klasifikace). Drobné rozdíly v registrovaných přípravcích již nejsou zásadní, *guidelines* uvádějí stejně generické názvy či

dokonce názvy skupinové. Jednotlivé země se však stále liší dostupností různých forem zdravotní péče, což se odráží ve formulacích jejich *guidelines*. Například v Anglii a v USA jsou nemocní méně hospitalizováni než v Rakousku, Německu či Švýcarsku, zato ale Anglie má propracovanější systém péče o doma ležící nemocné.

Překládání guidelines nebo je distribuovat v originále?

Myslíme si, že nakonec není nutné ani jejich překládání, neboť studovat ze zahraniční literatury by mělo být samozřejmě pro všechny lékaře. Je otázka do diskuze, zda by bylo možné používat guidelines v původním znění, v angličtině a případně v němčině.

Proč i v němčině, když angličtina v současné vědě má tu samou úlohu jako latina ve vědě předchozích století? V podstatě proto, že jsou to naši nejbližší sousedé a také proto, že v průmyslově vyspělých zemích existují v podstatě dva systémy organizace nemocniční péče. V Čechách, podobně jako v původním Rakousko-Uhersku, v Rusku apod. existuje systém německý, dle něhož je nemocniční pracoviště vedeno primářem oddělení a jednotlivá oddělení mají stále vedoucí a sekundární lékaře, kteří jsou zaměstnanci nemocnice. Těto, nám vlastní struktury, odpovídá formulace guidelines v těchto zemích.

V USA a v Anglii existuje však odlišný nemocniční systém, kdy oddělení nemá svého vedoucího lékaře ani primáře a léčbu organizují jednotliví lékaři, kteří za pacientem docházejí. Oddělení má jen stabilní střední zdravotnický personál.

Přebírání zahraničních standardů se však musí dít s doporučením a komentářem odborné společnosti

Závěrem těchto úvah o přínosu zahraničních guidelines však chce zdůraznit, že každé zahraniční guidelines by před jeho šířením mělo být projednáno a schváleno odbornou společností, nejlépe na odborném sjezdu této společnosti a zároveň by měla vzniknout jeho modifikace na naší zemi.

Čím se liší doporučení od kvalitního přehledného článku

Léčebná doporučení rozdělují informace dle jejich výpovědní síly, jsou tvořena kolektivem a hlavně jsou oponována odbornou veřejností, než se objeví v odborném tisku. To znamená mnohastupňovou kontrolu a omezení chyb vytvořených jedním autorem (at již neúmyslně či s úmyslem).

Tím, že je definována optimální standardní léčba, je také řečeno, co není standardní léčba a co je zbytečným plýtváním peněz. Kvalitní léčebná doporučení tedy také určují, co nelze považovat za standardní léčbu, a tak ve svém důsledku mohou zabráňovat plýtvání. Tento problém je patrný obzvláště u solidních tumorů, kde lze stejného či podobného smutného výsledku dosáhnout různými cytostatiky ale s desetinásobně i více rozdílnými náklady na léčbu.

Domníváme se, že právě proto by zdravotní pojišťovny měly podporovat šíření těchto doporučení pro standardní léčbu a další sledování s podmínkou, že guidelines jsou schváleny odbornou společností a případně odbornou veřejností a jsou prodiskutovány a případně i oponovány zdravotními pojišťovnami.

Mohou být rozdíly v obsahu léčebných doporučení vytvořených v různých zemích?

Odpověď je, že nemohou být zásadní. Principy medicíny založené na důkazech jsou celosvětově jednotné, vycházejí ze stejných publikovaných informací, takže při analýze těchto literárních údajů nemohou být rozdíly v doporučení pro postupy, které jsou podloženy prospektivními randomizovanými studiemi. Rozdíly mohou být pouze v doporučení, týkajících se těch otázek, které nejsou řešeny těmito studiemi, u nichž se vychází ze zkušeností expertů nebo z velmi malých nerandomizovaných studií s nejednotnými výsledky.

Příkladem takových rozdílu je evropské a americké doporučení pro mamografické preventivní prohlídky. Skupina expertů pro provádění preventivních prohlídek v zemích EU doporučila plošné provádění mamografie od 50 let a za před-

mět výzkumu považuje tyto prohlídky ve skupině 40 – 50 letých žen. V USA je mammografická prevence doporučována od 40 let. V obou doporučeních je shoda v tom, že od 50 let tyto prohlídky mají být prováděny, evropští experti však ještě neshledali dostatek důkazů pro plošné doporučení pro skupinu 40 – 50 let a doporučují přínos preventivních prohlídek v této skupině dále zkoumat, zatímco američtí experti dostupná data interpretovali jako dostačující pro toto doporučení. Musíme upozornit, že se jedná o plošné doporučení, v případě genetické zátěže se jednoznačně doporučuje dřívější zahájení preventivních prohlídek.

Pokud by léčebné doporučení specifikovalo léky, mohou se jednotlivé země lišit jejich registrací. V přeloženém anglickém vzorku je však patrné, že toto kvalitní doporučení se vyjadřuje obecně o léčbě a obecně doporučuje v určitých indikacích léky určité skupiny a nechává na ošetřujícím lékařovi volbu jednotlivých preparátů.

Ekonomický aspekt – rozdíl mezi nejlepší možnou léčbou a standardním léčebným postupem pro učitou společnost

Existuje ještě další aspekt doporučení pro léčbu, a to je problém ekonomický. Náklady na léčbu jsou exponenciální ve vztahu k dosaženému léčebnému efektu. Zdravotní systém každé společnosti však může na léčbu vynaložit jen tolik peněz, kolik jich od poplatníků a státu získá a je zřejmé, že náklady na léčbu stoupají rychleji, než příjmy do zdravotnictví. Tento zásadní rozpor světového zdravotnictví si vynutí nějaké radikální řešení v následujících letech.

Tři z více možných řešení:

- Společná definice standardní léčby pro učitý stát, vytvořená odbornými společnostmi a zdravotními pojišťovnami. V případě takového řešení bude společnost definovat, které z publikovaných optimálních léčebných postupů bude společnost hradit a které ne, které drahé léky bude platit a které ne, neboli bude definovat standardní léčbu jednotlivých diagnóz a příпустné alternativy pro určitou společnost, která se nemusí kryt s optimální léčbou dostupnou ve světě. Tento postup by byl asi výhodný pro lékaře, nevýhodný pro vedoucí síly společnosti, neboť zdraví občané by se bouřili, že nemají naději na získání optimální léčby. V zemích Střední Evropy takové postupy nejsou běžné. Na druhé straně definicí standardního postupu pro určitou společnost by se zamezilo podávání drahých a neúčinných či minimálně účinných léků v určitých situacích. Domníváme se, že takový postup by mohl v budoucnosti zajistit nejracionalnější využívání prostředků určených pro léčbu, byl by dobře kontrolovatelný podstatně lepší cestou, než verze třetí.
- Přesunování hrazení levných diagnostických a léčebných postupů ve prospěch postupů drahých Zdravotní pojišťovny budou omezovat hrazení levnějších a častých léčebných postupů u takzvaných „self-limiting disease“ neboli u chorob, které by měly přijít i bez léčby aniž by ohrozily život (například rýma, nekomplikovaná viróza apod.), aby zbyly peníze na léčbu život ohrožujících chorob v maximálním rozsahu. Nutno říci, že tato cesta znamená neustále proměny. Objevují se stále dražší a dražší léky, které však v hematologii postupně zlepšují léčebné výsledky. Na tomto místě musíme zdůraznit, že mluvíme o krevních maligních chorobách, které patří mezi chemosenzitivní. U chemorezistentních solidních nádorů lze sice také použít nových a tedy mnohem dražších léků, ale zvýšené náklady na léčbu nemusí vždy znamenat prodloužení přežití. U solidních nádorů třeba vždy pečlivě nastudovat, zda nákladnější léčba je opravdu spojena s lepším klinickým efektem.
- Definice rozsahu léčby pacienta finančním rozpočtem pracoviště. Zdravotní pojišťovny a politické strany budou proklamovat, že zaručují pacientům optimální léčbu, přičemž konkrétnímu lékaři dají limit, do něhož se musí vejít při poskytování léčby. Tento systém je psychicky zatěžující pro

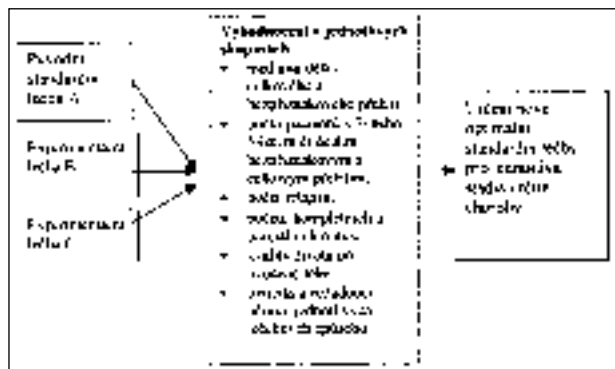
lékaře, neboť ví, že ačkoliv politické vedení společnosti proklamuje optimální léčbu jako v ekonomicky nejvyspělejších zemích, on ji však nemůže poskytnout a neměl by to ani pacientovi říkat. Je otázka, jak by dopadl soudní proces v případě žaloby na lékaře, který určitý lék nepředepsal, neboť již měl vyčerpan měsíční limit a pacientovi doporučil, ať si pro recept přijde příští měsíc, nebo jej ponechal bez určitého, pro pacienta jednoznačně přínosného, ale drahého léku. Tlak lékového paušálu donutí lékaře sledovat náklady na léčbu pacienta. Považujeme však za morálnější stanovit pro naši společnost standardní, ekonomicky zvládnutelné léčebné postupy a ty pak poskytovat v plném rozsahu, než proklamovat, že poskytneme maximum a přitom maximum z ekonomických důvodů neposkytovat.

Co se týká dále uvedeného doporučení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu, musíme konstatovat, že veškeré léčebné postupy v tomto doporučení uváděné, jsou v ČR běžně dostupné, běžně prováděné a zcela hrazené zdravotními pojišťovnami, to znamená, že i léčebné přípravky jsou dostupné.

Výzva na závěr úvodní rozvahy:

Níže je doslovný překlad „guidelines“ anglických kolegů, jejich kritérií pro stanovení diagnózy a zahájení léčby u MM, včetně významu a rozhodování pro využití jednotlivých léčebných modalit. Tento text považujeme za vzor a základ pro tvorbu nových standardů léčby mnohočetného myelomu v České republice, neboť naše postupy jsou téměř totožné. K dispozici je stručný komentář a srovnání s našimi standardními postupy v rámci České myelomové skupiny. **Všichni kolegy, kteří léčí pacienty s mnohočetným myelomem vybízíme k diskusi a spoluúčasti na tvorbě nových českých guidelines pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu.** Chtěli bychom je vypracovat na základě *guidelines* Anglické hematologické společnosti a vašich připomínek. V definitivní podobě budou představeny veřejnosti příští rok na Hematologických dnech v Olomouci. Prosíme vás o zaslání pozměňovacích připomínek na adresu autorů překladu (prof. MUDr. Z. Adam, CSc., e-mail. z.adam@fnbrno.cz nebo fax 05 4719 3603, adresa IHOK FN Brno Jihlavská 20, 629 00). Tyto připomínky budou zapracovány do českých *guidelines*, které chceme veřejnosti představit na Hematologických dnech v Olomouci v roce 2003. Připomínky musí být samozřejmě podloženy buď organizačními odlišnostmi v ČR nebo citovanými novými klinickými studiemi, nikoliv vlastní „dojmologii“. Děkujeme předem za všechny připomínky.

Schéma 1. Znázornění tvorby léčebného doporučení pro jednotlivá stadia určité choroby. Skupina pacientů A je léčena v rámci prospektivní randomizované studie fáze III. standardním postupem, další skupiny, B a C novými testovanými postupy. Pokud některý z nových postupů dosáhne lepšího efektu dle kritérií uvedených ve schématu než standardní postup, stává se novým zlatým standardem. V posledních letech měly jednotlivá cytostatická léčebná schémata natolik podobné výsledky, že zásadním kritériem pro zvolení optimálního postupu se stává jeho tolerance, neboli kvalita života při léčbě.



DOPORUČENÉ POSTUPY PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU MNOHOČETNÉHO MYELOMU

„Guidelines for diagnosis and management of multiple myeloma of the „Working group of the UK Myeloma Forum on behalf of the British Committee for Standards in Haematology (NCSH). *Brit. J. Haematol.*, 115, 2001, s. 522 – 544.

Zveřejnění překladu bylo písemně schváleno výše uvedenou skupinou.

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 je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.
2. Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v souladu s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.
3. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších lékařských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.
4. Přizvány byly také společenské organizace a skupiny zastupující nemocné s touto chorobou.
5. Návrh doporučení byl předložen k diskusi členům Britské hematologické společnosti (BSH) na výročním setkání v roce 2000. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny (reakce na připomínky k této první prezentaci).
6. Přehled odborné literatury byl doplněn až k datu 30. 6. 2001.
7. Definitivní verze pro tuto publikaci byla zkompletována 24. 7. 2001.

Tabulka 1. Úroveň 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 „case control study“.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „in extenso“.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a / nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

8. Zásadní přepracování je plánováno na rok 2004.
9. Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách „UK Myeloma Forum“.

V současnosti tato skupina připravuje doporučení pro léčbu solitárního plazmocytomu a AL-amyloidózy.

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

Informace (důkazy či průkazy), z nichž autoři tohoto doporučení vycházejí, byly rozděleny do několika kategorií, které uvádí tabulka 1. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení.

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

2. Epidemiologie a incidence

Mnohočetný myelom je plazmocelulární maligní choroba, její incidence činí ve Velké Británii 4 / 100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 60 – 65 let. Méně než 2 % všech pacientů je ve věku do 40 let. Vyšší incidence této nemoci je v afrikanické skupině obyvatel než u populace kavkazské. Menší na případů mnohočetného myelomu vzniká transformací z monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), v ostatních případech jde o nově rozpoznané (vzniklé) onemocnění.

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

3.1 Nejčastější projevy nemoci

Jednotliví pacienti s mnohočetným myelomem se od sebe výrazně odlišují příznaky nemoci. V době stanovení diagnózy obvykle přicházejí se čtyřmi hlavními symptomy:

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

U konkrétních pacientů je možné zjistit buď pouze jeden, nebo více příznaků současně.

Někteří nemocní jsou dlouho bez symptomů nemoci a diagnóza je odhalena při náhodném krevním nebo rentgenovém vyšetření. Mnohočetný myelom se může projevovat dalšími, méně častými příznaky, které jsou popsány v odborné literatuře.

3.2 Příznaky a nálezy, které jsou indikací k odeslání pacienta ke specialistovi:

1. Příznaky destrukce kostí:
 - déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením výšky postavy,
 - osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen,
 - symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů spinálních nervů.
2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:
 - opakované, nebo dlouhodobé infekce,
 - anemie, typicky normochromní, případně leukopenie a trombocytopenie.
3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.
4. Zhoršená funkce ledvin.
5. Hyperkalcemie.

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

- sedimentace erytrocytů, případně měření viskozity plazmy,
- krevní obraz,
- sérová hladina urey, kreatininu a elektrolytů,
- sérová hladina kalcia,
- elektroforéza bílkovin séra,
- kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru,
- vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence Jonesovy bílkoviny),
- standardní rentgenové vyšetření kostí, především axiálního skeletu,
- radionuklidové vyšetření není obvykle přínosné pro stanovení této diagnózy

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

Hematolog nebo onkolog, který je schváleným členem onkologické sítě (*approved Cancer Network*) v souhlasu s dokumenty *UK National Health Service* by měl řídit léčbu tohoto pacienta.

Účinná a vysoce odborná léčba této choroby vyžaduje spolupráci lékařů mnoha specializací, neboli multidisciplinární tým, jehož členové znají všechny problémy spojené s léčbou této choroby.

Centrum, které léčí tuto chorobu, musí mít k dispozici následující specializace v rámci svojí nemocnice, nebo v rámci blízké sousední nemocnice:

- hematologická/onkologická sestra
- klinická patologie,
- radiodiagnostika,
- lékárna vydávající cytostatika
- hemodialyzační jednotka, schopná nabídnout akutní hemodialýzu,
- klinická onkologie
- neurochirurgie,
- ortopedie,
- akreditované transplantační centrum,
- lékaři a sestry provádějící paliativní léčbu,
- fyzioterapeut, rehabilitace,
- administrativní podpora pro registraci případů, audit a klinické výzkumné protokoly,
- sociální služby,
- písemné informace o nemoci pro pacienta a informace o vhodných internetových zdrojích informace pro pacienty.
- Centrum, kde jsou tyto pacienti léčeni, musí mít splněné standardy pro 1. úroveň léčebné péče (*British Committee for Standards in Haematology Clinical haematology Task Force, 1995*)
- Pokud léčba obsahuje autologní transplantaci kostní dřeně, musí být provedena v centru akreditovaném společností *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* vybaveném pro poskytování 3. úrovně léčebné péče, jak je definováno v dokumentu *British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force*.

Poznámka autorů překladu: ve vyjmenovaných odbornostech není radioterapie, radioterapie je zahrnuta v odbornosti klinická onkologie.

5. Vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy

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

Na myelom je však také nutno myslet u pacientů s neočekávanou či novou bolestí v zádech, při zmenšování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy, nebo také při opakovaných infekcích. Asymptomatických nemocných mohou být odhaleni při rutinním laboratorním vyšetření prováděném z jiných důvodů. Při podezření na mnohočetný myelom jsou indikovány následující vyšetření, prováděná v akreditovaných laboratořích:

- krevní obraz,
- urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P,

- albumin,
- celková bílkovina,
- kyselina močová,
- elektroforéza séra a zahuštěné moče následovaná provedením imunofixace,
- imunofixaci je nutno provést u pacientů, u nichž je elektroforéza negativní a je podezření na tuto chorobu,
- kvantitativní stanovení monoklonálního imunoglobulinu,
- kvantitativní stanovení lehkých řetězců v moči, buď v náhodném vzorku moče se vztažením na koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené ve vzorku moče sebraného přesně za 24 hodin,
- kvantitativní vyšetření polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů,
- kreatininová clearance, měřená nebo vypočítaná,
- viskozita plazmy,
- standardní rentgenové snímky skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní a bederní páteře, lebky, hrudníku, pánve a femorů.
- radionuklidové vyšetření technecium-pyrofosfátem není většinou přínosné.
- magnetická rezonance je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejasným výsledkem rentgenového vyšetření.
- počítačová tomografie není běžně indikována, je však přínosná pro zobrazení extramedulárního rozsahu choroby,
- aspirát kostní dřeně,
- biopsie lopaty kosti kýčelní a vyšetřování klonality v histologickém vzorku (kappa nebo lambda restrikce) u vybraných pacientů,
- beta-2 mikroglobulin (jen v případě neporušené funkce ledvin), LD a C-reaktivní protein jsou prognostickými znaky. Vzorek kostní dřeně je vhodné odeslat k cytogenetickému vyšetření, pokud je to možné.
- Ačkoliv rutinní cytogenetika jen vzácně poskytne přínosné diagnostické nebo prognostické informace, interfázová cytogenetika používající *in situ* hybridizaci (FISH) identifikuje abnormality u většiny nemocných. Nejčastější translokací je 14q a částečná delec chromozomu 13. Kompletní, nebo partiální delec chromozomu 13 je silným nepříznivým prognostickým parametrem (*Desikan 2000, Konigsberg, 2000, Zojer, 2000, Facon, 2001*). Cytogenetické abnormality jsou proto užitečné pro rozhodování o typu léčby.
- Diagnóza je obvykle potvrzena přítomností paraproteinu v séru a (nebo) v moči nebo lytickými ložisky ve skeletu spolu s více než 10 % plazmatických buněk v kostní dřeni. (*Greip, 1992*).
- Paraprotein může být také přítomen u monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinsonských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie) a také u chorob pojiva.
- Kritéria pro rozlišení monoklonální gamapatie od mnohočetného myelomu demonstruje tabulka 2. I přes tato kritéria však často nelze rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapatii nejasného významu. Pokud diagnóza není po prvním komplexním vyšetření jasná, je lepší nechat diagnózu neuzavřenou a pacienty kontrolovat ve 3 – 6 měsíčních intervalech.
- U pacientů, u nichž vyšetření splňuje kritéria mnohočetného myelomu, ale kteří jsou bez příznaků nemoci, nebo mají neveliké stabilní postižení po dobu sledování, je choroba nazývána indolentním nebo těžě doutnajícím myelomem (*Greip, 1992, Malpas, 1998*). Rozlišení mezi těmito dvěma termíny nemá praktický užitek vzhledem k zásadní otázce: „léčit či neléčit?“ Nové prognostické rozdělení „*staging system*“ a klinické klasifikace MGUS a mnohočetného myelomu jsou připravovány mezinárodní skupinou. Předpokládá se, že toto nové doporučení bude k dispozici v roce 2002 a bude inkorporováno do první revize těchto britských „*guidelines*“.

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza monoklonální gamapatie nejasného významu a mnohočetného myelomu.

	Mnohočetný myelom	Monoklonální gamapatie nejasného významu
Typické postižení kostní dřeně	Plně infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Variační rozložením v kostech bez specifické diagnózy	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací
Typické postižení kostí	Místní infiltrace aspirací	Místní infiltrace aspirací

*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*“.

6. Indikace k zahájení léčby

Chemoterapie je indikována v případě symptomatického mnohočetného myelomu, naopak není indikována u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu, nebo u pacientů s doutnajícím nebo indolentním myelomem.

Pacienti bez symptomů, s normální koncentrací hemoglobinu, kalcia a normální funkcí ledvin, bez lytických kostních ložisek, mohou zůstat bez léčby stabilní i po značně dlouhou dobu. 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 poškození kostí (nejméně jedno lytické ložisko) mají vyšší pravděpodobnost časné progresse. Medián intervalu do progresu u těchto pacientů byl 8 měsíců (Dimopoulos, 1993).

Ve dvou studiích bylo prokázáno, že pacienti bez průkazu kostního poškození rentgenovým vyšetřením, ale abnormálním nálezem na MR, mají také vyšší riziko časné progresse (Weber, 1997, Mariette, 1999). Prognostický význam abnormálního MR je však mnohem menší, než prognostický význam abnormálního rentgenového snímku. Ve studii, kterou publikoval Mariette, 1999, nebyl po 25 měsících sledování dosažen medián intervalu do progresu ani ve skupině s abnormálním MR nálezem. Ve studii publikované Weberem, 1997 měl abnormální MR nálezy rozlišovací schopnost jenom u pacientů s dalšími nepříznivými prognostickými faktory (vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tvorba lehkých řetězců (Bence -Jonesova bílkovina) nebo tvorba IgA typu monoklonálního imunoglobulinu).

DOPORUČENÉ INDIKACE K ZAHÁJENÍ LÉČBY DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- U pacientů bez osteolytických ložisek s doutnajícím nebo indolentním myelomem má být léčba odložena až do doby, kdy se objeví známky progresu nemoci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Tito pacienti by však měli být pečlivě monitorováni ve tříměsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu). Morfologické vyšetření kostní dřeně a rentgenové zobrazení kostí 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 (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).
- U pacientů s radiologickým průkazem kostního postižení by měla být léčba zahájena okamžitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIB).
- MR vyšetření je přínosné u vybraných pacientů.

7. Základní opatření a podpůrná léčba

Optimální podpůrná léčba je podstatou a klíčovým bodem celého léčebného plánu (schéma 2, tabulka 3). Pacient musí být vhodně informován o situaci, o potenciálních rizicích a o nutnosti podpůrné léčby a podpůrných opatření. Tato jsou shrnuta v tabulce 3. Přes zřejmou nutnost podpůrné léčby bylo z této oblasti publikováno málo vědeckých prací, takže většina doporučení pro podpůrnou léčbu uvedených v tabulce 3 jsou stupně C a úrovně důkazu IV.

7.1 Anemie

V době stanovení diagnózy mají dvě třetiny nemocných anemii. U pacientů s relabující nebo progredující chorobou je anemie ještě častější. Mírná až střední anemie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anemie způsobená jak samotnou chorobou, tak její léčbou. Pokud je anemie velmi výrazná, takže její závažnost neodpovídá pokročilosti choroby, nebo ke vzniku či k prohloubení anemie došlo neočekávaně a velmi rychle, je nutné myslet na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciálně diagnostická vyšetření.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu je třeba podávat krevní transfuze obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy mohou u nich dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů. Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje, pokud nemoc ustupuje po léčbě.

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

V posledních letech se zvyšuje počet randomizovaných kontrolovaných studií, prokazujících účinnost rekombinantního erythropoetinu u řady maligních chorob včetně mnohočetného myelomu. Z nich vyplývá, že pravidelné dlouhodobé podávání erythropoetinu 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 vyhodnocována účinnost erythropoetinu u > 2000 anemických pacientů, kteří měli nemyeloidní maligní chorobu a neměli poškozenou funkci ledvin (Glaspay, 1997, Demetri, 1998). V obou studiích erythropoetin statisticky významně zvýšil koncentraci hemoglobinu, snížil počet podaných transfuzí a zlepšil kvalitu života ve srovnání se skupinami pacientů léčenými placebem. Účinek erythropoetinu nezávisel na typu tumoru nebo na hloubce léčebné odpovědi na chemoterapii.

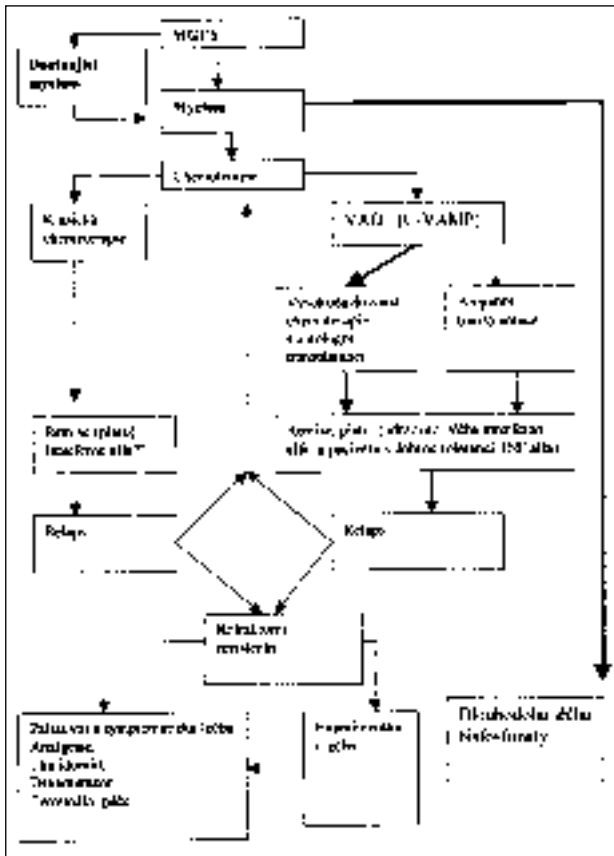
Osterberg (1996) prokázal vzestup koncentrace hemoglobinu a odstranění závislosti na transfuzích u 60 % pacientů léčených erythropoetinem, zatímco v kontrolní skupině dostávající placebo k tomuto zlepšení došlo jen u 24 % nemocných. Tato studie zahrnovala celkem 121 pacientů s mnohočetným myelomem nebo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

Damacco (2001) prokázal u pacientů dostávajících erythropoetin 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 dostávajících placebo. Tato dvojité slepé studie obsahovala 145 pacientů s mnohočetným myelomem.

Pravidelná aplikace erythropoetinu zvýšila koncentraci hemoglobinu a významně zlepšila kvalitu života v četných dalších studiích (Glaspay, 1997, Demetri, 1998, Sammaco, 2001).

V současnosti nemáme však prognostické ukazatele, podle nichž by bylo možno spolehlivě předpovědět úspěch erythropoetinové léčby. Při odpovídajícím dávkování se zvyší po 4 týdnech léčby koncentrace hemoglobinu o > 10 g/l u > 80 % pacientů. U těchto pacientů se zlepšuje kvalita jejich života úměrně vzestupu koncentrace hemoglobinu (Demetri, 1998).

Schéma 2. Klinický průběh mnohočetného myelomu.



Tabulka 3. Obecné aspekty léčby pacientů s mnohočetným myelomem.

Indukční léčba	Asymptomatické u některých pacientů vyžaduje léčbu podle doporučení pro klinické studie a účinně se neprovozuje. Léčba podle doporučení pro klinické studie a účinně se neprovozuje.
Hyperkalcémie	Léčba hyperkalcémie je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu. Léčba hyperkalcémie je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu. Léčba hyperkalcémie je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu.
Hypokalcémie	Léčba hypokalcémie je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu. Léčba hypokalcémie je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu.
Kontrace solubilního transferinového receptoru	Léčba kontrace solubilního transferinového receptoru je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu. Léčba kontrace solubilního transferinového receptoru je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu.
Dostatek pro hemopoezu dostupného železa	Léčba dostatek pro hemopoezu dostupného železa je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu. Léčba dostatek pro hemopoezu dostupného železa je klíčovou součástí léčby mnohočetného myelomu.

V současnosti nejsou k dispozici hodnocení typu cost - benefit analysis jednotlivých způsobů léčby anemie u pacientů s mnohočetným myelomem. Vzhledem ke stoupajícím nákladům na transfuzní léčbu a při pohledu na rizika spojená s transfuzemi erytrocytů považují angličtí autoři za oprávněný léčebný test s erythropoetinem v délce 4 – 6 týdnů u všech pacientů se symptomatickou anemií.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANEMIE DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Léčebný test s erythropoetinem je na zvážení u všech pacientů se symptomatickou anemií (stupeň doporučení A úroveň průkazu 1b).

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

Poznámka autorů překladu

V první řadě musíme připomenout, že Česká hematologická společnost vydala doporučení pro indikace a léčbu erythropoetinem. Dále si dovoluujeme připojit následující komentář a guidelines pak pokračuje odstavcem 8.

Předpokládáme, že autoři slovy: „nemáme spolehlivé prognostické ukazatele pro předpovězení úspěchu aplikace erythropoetinu“ myslí velmi přesné prediktory léčebné odpovědi. V jednotlivých studiích bylo totiž popsáno více faktorů, které ovlivňují účinnost erythropoetinu. Podrobný přehled této problematiky je zveřejněn v knize Vorlíček J. a kol. Praktická Onkologie, Grada 2000, kde jsou i literární odkazy. Zde jenom stručně připomeneme prognostické faktory, ovlivňující léčebnou odpověď. Jde o pouhý výčet publikovaných pozorování a není nám známo, že by se někdo pokusil udělat z těchto faktorů nějaké prognostické skóre pro předpověď účinnosti této drahé léčby. Výčtem chceme jenom dokreslit, že jednotlivými autory bylo popsáno více prognostických faktorů, ale že autoři anglického doporučení je nepovažují za spolehlivé, a proto je zřejmě neuvádějí.

Koncentrace endogenního erythropoetinu před zahájením léčby

Hladina endogenního erythropoetinu je dobrým prognostickým faktorem pro hematologické pacienty bez chemoterapie nebo s málo agresivní chemoterapií. V případě agresivní chemoterapie vstupují do hry ještě vlivy chemoterapie na hladinu endogenního erythropoetinu. U pacientů s agresivní polychemoterapií je výpovědní hodnota endogenního erythropoetinu stanovená před podáním chemoterapie slabší.

Léčebná odpověď je velmi pravděpodobná při koncentraci endogenního erythropoetinu do 100 IU., možná při hodnotě mezi 100 – 200 IU. a minimálně pravděpodobná při hodnotě nad 300 IU.

Celkový stav pacienta (performance status)

Leptší odpověď na erythropoetin bývá u pacientů s lepší fyzickou kondicí (performance status). Léčebnou odpověď na erythropoetin také dočasně zhorší případný další stresový faktor (závažná infekce či operace).

Předléčebná koncentrace ferritinu

Vysoká předléčebná hladina ferritinu odráží vysokou aktivitu onemocnění, a je tedy nepříznivým prognostickým parametrem. Přibližně 72 % pacientů s koncentrací ferritinu pod 400 µg odpovídá na léčbu, zatím co 88 % pacientů s koncentrací ferritinu nad touto hranicí neodpovídá přiměřeně na léčbu.

Reziduální zdatnost kostní dřevě

Na erythropoetin reagují podstatně lépe pacienti se zachovalou trombopoézou, tedy s koncentrací trombocytů nad 100 . 10⁹/l a pacienti s počtem neutrofilů vyšším než 1,6 . 10⁹/l.

Počít retikulocytů

Vzestup počtu retikulocytů signalizuje účinek erythropoetinu. Za diskriminační hodnotu umožňující předpovědět léčebnou odpověď je vzestup absolutního počtu retikulocytů po 2 týdnech léčby nejméně o 40000/µl, čili o 40 . 10⁹/l proti výchozí hodnotě. U pacientů s uvedeným vzestupem počtu retikulocytů lze očekávat i vzestup koncentrace hemoglobinu.

Koncentrace solubilního transferinového receptoru

Buňky červené krevní řady obsahují transferinový receptor. Část z tohoto receptoru se uvolňuje a lze ji běžně stanovit v periferní krvi jako takzvaný solubilní transferinový receptor. U onkologických pacientů, odpovídajících na léčbu erythropoetinem, se zvyšuje koncentrace solubilního transferinového receptoru po 14 dnech o více než o 25 %, zatímco u pacientů bez léčby odpověď se koncentrace solubilního transferinového receptoru nemění.

Dostatek pro hemopoezu dostupného železa

Podmínkou efektu erythropoetinu je dostatek volného železa pro stavbu hemoglobinu. U onkologických pacientů však dochází často k funkčnímu nedostatku železa při těžko dostupných zásobách Fe uskládaného ve formě hemosiderinu. V těchto případech nitrožilní (nikoliv perorální) substituce může zlepšit výsledek léčby. Stanovení funkčního nedostatku železa je však metodicky obtížné. Proto při podezření na funkční nedostatek železa se doporučuje doplnit léčbu erythropoetinem o nitrožilní aplikaci železa.

8. Volba úvodní chemoterapie

V současnosti musí lékař a pacient volit mezi následujícími možnostmi:

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

Volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkované chemoterapie). Pokud je to jen možné, má se upřednostnit léčba pacienta v rámci dostupných klinických studií.

8.1 Melfalan s nebo bez prednisonu

Pokud se melfalan podává v dávce 6–8 mg/m² s prednisonem v dávce 40–60 mg/den po 4–7 dní ve 4–6 týdenních intervalech, tak koncentrace monoklonálního imunoglobulinu klesá na hodnoty < 50 % předléčebné koncentrace (kritérium partiální remise) přibližně u 50 % pacientů (*Alexanian, 1969, Mellstedt, 1977*). Léčebná odpověď (pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu) nastupuje pomalu, 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 „plato“, které je definována stabilními koncentracemi monoklonálního imunoglobulinu, nezávislostí na transfuzích a minimálními příznaky nemoci. Tato „plato“ 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 až 4 roky (*Bergsagel, 1995*). Pokračování podávání chemoterapie po dosažení fáze plato neprodlouží její trvání a neprodlužuje ani celkové přežití (*Belch, 1988*).

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

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

Vstřebávání melfalanu se u jednotlivých pacientů velmi liší i při dodržení zásady podání léku minimálně 30 minut před snídaní, a proto bylo doporučeno dávku perorálního melfalanu postupně zvyšovat tak, aby mezi cykly chemoterapie docházelo ke znatelnému poklesu počtu bílých krvinek (k myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky (*Bergsagel, 1995*). Nicméně není zřejmé, zda toto individuální upravování (zvyšování) dávky při malém snížení počtu leukocytů mezi cykly chemoterapie je pro nemocné opravdu přínosem, neboť v další studii byly projevy hematologické toxicity stejné jak u pacientů reagujících na léčbu, tak u pacientů nereagujících na léčbu (*Fernberg, 1990*).

Melfalan a prednison jsou obvykle dobře tolerovány, alopecie je při této léčbě vzácná. Podávání těchto léků provází maximálně mírná nevolnost. Léčebná odpověď nastupuje však při této léčbě pomalu, což je nevýhodou pro pacienty s agresivní chorobou. Metanalýza publikovaných klinických studií, srov-

návajících 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 chorobou a pro pacienty trpící závažnými a nepříjemnými projevy této choroby, neboť rychlost ústupu těchto příznaků souvisí s rychlostí nástupu léčebné odpovědi. Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit následný sběr kmenových krvetvorných buněk (*Tricot, 1995, Demirel, 1996, Clark 1998*).

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

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ MELFALAN DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Melfalan s nebo bez prednisonu 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 · 10⁹/l a počet trombocytů > 75 · 10⁹/l. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxická (stupeň doporučení B, úroveň důkazu 1b).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plato, (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insufiencí.
- Průkaz přínosu steroidů ve standardních dávkách je sporný. Je proto vhodné prednison vypustit u pacientů s nebezpečím závažných nežádoucích účinků glukokortikoidů (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).

Poznámka autorů překladu: U nás místo prednisonu používáme prednison, který je farmakodynamicky ekvivalentní.

8.2 Cyklofosfamid s nebo bez prednisonu

V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že cyklofosfamid dosahuje podobných výsledků jako melfalan, a to jak v počtu léčebných odpovědí tak i v délce přežití (*MRC, 1971, 1980*). Běžným režimem je opakované nitrožilní nebo perorální podávání cyklofosfamidu v týdenních intervalech s opakovanou jednorázovou perorální dávkou prednisonem podávanou vždy následující den po nitrožilní injekci. Zhodnocení účinnosti této léčby je možné nejméně až po 6–8 týdnech (*Brandes, 1987*). Podávání cyklofosfamidu 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 cyklofosfamidu 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 cyklofosfamidu.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ CYKLOFOSFAMIDU V MONOTERAPII DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- 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)
- Je doporučeno podávat cyklofosfamid jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu 1a).
- Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plato a pak ukončena.
- Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidu pacientům s renální insufiencí.

Poznámka autorů překladu: Další alternativou pro pacienty s nízkými počty neutrofilů a trombocytů, je podávání cyklofosfamidu denně v dávce 100 mg spolu s prednisonem (10–20 mg) až do dosažení maximální léčebné odpovědi (*Weerd, 2001*).

8.3 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostaticích

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

Bylo provedeno více než 20 randomizovaných studií, v nichž byly srovnávány výsledky polychemoterapeutických postupů s výsledky dosaženými perorálním podáváním melfalanu a prednisonu (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998*). Polychemoterapeutické postupy dosahovaly v mnohých z těchto studií vyšší počet léčebných odpovědí než perorální léčba melfalanem a prednisonem, počet kompletních remisí se pohyboval kolem 10 %. Statisticky významně 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 nebyl ale potvrzen v další studii. (*Osterborg, 1989, Boccadoro, 1991*).

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

Autoři metaanalýzy protokolů 6633 pacientů obsažených 27 randomizovaných studií 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. Autoři *guidelines* však uvádějí, že je nepravděpodobné, aby účinnost chemoterapie ABCM se zásadním způsobem lišila od účinnosti ostatních režimů (například VMCP/VBAP (*Kelly, 1998*)).

DOPORUČENÍ PRO PODÁNÍ POLYCHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ S DOMINANTNÍM POSTAVENÍM ALKYLACNÍCH CYTOSTATIK DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch před monoterapií malfalanem a prednisonem (úroveň důkazu 1a), ale je možné ji použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pokud je v plánu použit polychemoterapeutický režim, doporučuje se režim ABCM (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 po dosažení fáze platu (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib).
- Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renální poškozením.

Poznámka autorů překlada

Domníváme se, že není vhodné stavět na roveň vedle sebe polychemoterapeutické režimy s monoterapií melfalanem, aniž by podtrhlo, že rychlejší nástup účinku polychemoterapeutických režimů je spojen s rychlejším ústupem příznaků nemoci a tedy s rychlejším zlepšením kvality života. Ačkoliv metaanalýza neuvádí statisticky významné rozdíly v přežití, agresivnější léčebné postupy jednoznačně preferujeme u pacientů s příznaky hyperviskozity, s mnohočetnými bolestivými kostními ložisky, 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 zabrzdit aktivitu nemoci a tedy co nejrychleji přibrzdit poškození těla pacienta touto chorobou. V současně probíhajících protokolech se sleduje nejen účinnost léčby, ale i její vliv na kvalitu života pacienta, aby

při stejné účinnosti se mohla upřednostnit léčba mající za následek lepší kvalitu života. V dobách, kdy tyto studie probíhaly, však ještě nebylo sledování kvality života odpovídajícími dotazníky zavedeno. Na základě vlastních zkušeností doporučujeme proto polychemoterapeutické protokoly pro pacienty s četnými závažnými (a také nepříjemnými) příznaky nemoci, kteří jsou ale jinak ve stavu, kdy se dá předpokládat přiměřená tolerance těchto režimů. Perorální léčbu vyhrazuje pro pacienty s nevelkými symptomy, u nichž předpokládáme, že výsledky agresivnější chemoterapie by nevyvážily komplikace touto léčbou způsobené.

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

Chemoterapeutický režim VAD obsahuje vinkristin, adriamycin a dexametazon. Cytostatika jsou podávána první 4 dny v kontinuální infuzi (*Barlogie, 1984*). U pacientů s nově diagnostikovanou chorobou dosahuje tato léčba 60 – 80 % léčebných odpovědí a počet kompletních remisí se pohybuje mezi 10 – 25 % (*Samson, 1989, Alexanian, 1990, Abrahamson, 1996*). Maximální léčebné odpovědi je touto léčbou dosaženo v relativně krátkém intervalu, v 90 % případů již po 2 cyklech. Režim VAD nezpůsobuje závažné poškození kmenových krvetvorných buněk, což jej předurčuje pro léčebné postupy obsahující sběr kmenových hemopoetických buněk s následující vysokodávkovou chemoterapií a autologní transplantací těchto buněk.

Režim VAD je také vhodný pro pacienty s renální insuficiencí, neboť není nefrotoxický a jeho toxicita se nezvyšuje při renálním selhání (*Aitchinson, 1990*). Nevýhodou tohoto režimu je nutnost centrálního katetru a vyšší frekvence nežádoucích účinků glukokortikoidů. Remise však nejsou dlouhodobé a samotný režim VAD nedosahuje delšího mediánu přežití než jiné polychemoterapeutické režimy nebo léčba melfalanem a prednisonem.

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

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

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

Perorální idarubicin a dexametazon

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

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

DOPORUČENÍ PRO REŽIM VAD A JEMU PODOBNÉ REŽIMY DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- 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 renální selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle zabrzdit aktivitu nemoci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).

Poznámka překladatelů:

Klasickou formou aplikace režimu VAD jsou kontinuální nitrožilní infuze do centrální žíly. K podání cytostatika v kontinuální infuzi vedla představa, že málo proliferující buňky budou více zasaženy čtyřdenní kontinuální plazmatickou hladinou cytostatika než krátkodobou, byť vyšší hladinou téhož cytostatika. Bersagel 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 formou krátké, třicetiminutové infuze do periferní žíly bez většího rizika flebitidy. Účinnost čtyř krátkých infuzí nebyla a pravděpodobně již nikdy nebude srovnávána v prospektivní randomizované studii s kontinuální aplikací do centrální žíly. Adriamycin nelze podat do periferní žíly ve formě dlouhodobé či kontinuální infuze, neboť v periferních žilách vyvolává kontinuální infuze pravidelné flebitidu a případně nekrózu.

Výsledky studie hodnotící účinnost režimu VAD podaného 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 podkožní při paravenózním úniku, které vyžadují někdy dokonce ošetření plastickým chirurgem.

Idarubicin má nespornou výhodu v perorální aplikaci. V České republice je běžnější režim VID nebo CID (vinkristin nebo cyklofosfamid a dále idarubicin, dexametazon) než režim Z-Dex). Zatím nepublikované srovnání režimu VID s režimem VAD bylo diskutováno na setkání *German Myeloma Group* v Heidelbergu, 2001. V léčebném efektu nebylo statisticky významného rozdílu, režim VID však způsoboval podstatně vyšší myelotoxicitu. Proto se členové *German Myeloma Group* dohodli na snížení dávky v prvním cyklu o 2 mg/m² a původní, plnou dávku podávají jen pacientům s excelentní hematologickou tolerancí prvního redukovaného režimu VID.

8.5 Vysoké dávky dexametazonu

Dexametazon je neúčinnější komponentou režimu VAD. To vyplývá ze srovnání výsledků léčby rezistentních forem samotným dexametazonem, nebo režimem VAD (*Alexanian, 1986*) V nerandomizovaných studiích dosáhl dexametazon léčebné odpovědi u 43 % nově léčených nemocných (*Alexanian, 1992*). Nástup účinku byl rychlý a incidence vážných komplikací byla jen 4%, zatímco ve skupině s chemoterapií VAD byla 27 %. Pacienti s léčebnou odpovědí pak dostali udržovací léčbu interferonem alfa. Sledování těchto pacientů nebylo provedeno dosti důsledně pro přesné vyhodnocení, celkové přežití však bylo obdobné v obou skupinách.

Podání samotného vysokodávkovaného dexametazonu v rámci úvodní terapie má výhodu v jednoduchosti, nepřítomnosti myelotoxicity. Není nutná změna dávky při renální insuficienci a nástup léčebné odpovědi je poměrně rychlý. Doporučovaným schématem je podávání 40 mg dexametazonu 4 dny po sobě ve dvoutýdenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostaví léčebná odpověď a pak redukce na čtyřtýdenní intervaly.

DOPORUČENÍ PRO VYSOKÉ DÁVKY DEXAMETAZONU DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

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

Poznámka autorů překladu

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

8.6 Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

V posledním desetiletí se výrazně zvýšilo používání této léčebné alternativy s cílem prodloužit přežití. Tato léčba obvykle obsahuje vysokou dávku melfalanu s nebo bez další alkylační látky a s nebo bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci režimem VAD nebo podobnými režimy. Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a podání leukocytárních růstových faktorů. V četných studiích fáze II bylo prokázáno, že vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je účinná v různých fázích této nemoci (*Lokhorst, 1999, SanMiguel, 1999*). Pokud je tato léčba použita v první linii, tak počet kompletních remisí kolísá od 24 do 75 % a medián přežití při této léčbě dosahuje 4 – 5 let. Nejde však o kurativní léčebný postup, neboť nemoc relabuje u > 90 % pacientů. Mortalita spojená s vysokodávkovanou chemoterapií je obvykle menší než 5 %. V odborné literatuře byla formou článku publikována pouze jedna prospektivní randomizovaná studie, srovnávající standardní terapii s vysokodávkovanou chemoterapií (*Attal, 1996*). Dvěstě pacientů mladších 60 let bylo randomizováno do dvou skupin. Po 5 letech od zahájení léčby bylo bez příznaků nemoci 28 % léčených vysokodávkovanou chemoterapií jen a 10 % léčených standardní chemoterapií. Po pěti letech bylo naživu 52 % pacientů po vysokodávkované chemoterapii a 12 % po klasické chemoterapii (p = 0.03).

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

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

Většina center podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m²) v monoterapii. Některá centra přidávající k chemoterapii i celotělové ozáření. Dostupné údaje však ukazují, že celotělové ozáření jen zvyšuje toxicitu léčby, ale nezlepšuje její výsledky (*Lokhorst, 1999*).

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

V současnosti není také dostatečného průkazu přednosti tandemové transplantace. Průběžná analýza *French Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 94)* srovnávající jeden se dvěma cykly vysokodávkované chemoterapie konstatovala přínos tandemové transplantace v některých podskupinách nemocných, ale v délce celkového přežití všech pacientů nebylo statisticky významného rozdílu (*Attal, 2000*). Předběžné údaje z podobných studií, probíhajících v Itálii a v Holandsku, neprokazují lepší výsledky dvou po sobě opakovaných vysokodávkovaných chemoterapií (tandemové transplantace) (*Tosi, 1999, and unpublished observations*).

V současnosti není klinických údajů, které by podporovaly provádění tandemové vysokodávkované chemoterapie mimo klinických studií.

Hodnocení nákladů a efektivity standardní a vysokodávkované chemoterapie na nerandomizovaném podkladě bylo pro-

vedeno ve Skandinávii (*Nordic Myeloma Study Group, Gulbrandsen, 2001*). Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací vedla ke statisticky významnému prodloužení přežití z 44 na 62 měsíců, se ziskem 1,2 na kvalitu přepočteného roku života (*quality-adjusted life years = QALY*). Náklady na kvalitu adjusted life years byly stanoveny na 27 000 dolarů. Podobná studie proběhla ve Velké Británii, kde však prokázala jen marginální přínos 0,7 roku *quality-adjusted life years*, což bylo spojeno se vzrůstem nákladů o 15 000 liber (*Samson, 2001*).

DOPORUČENÍ PRO VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPII S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku < 60 let (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Pacienti ve věku 60 – 70 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup (*Badros, 1999, Sirohi, 2000*), ale pro tuto věkovou skupinu zatím chybí průkaz lepšího efektu této léčby ve srovnání se standardní chemoterapií.
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta. Pokud lze, měla by být vysokodávkovaná chemoterapie této skupině pacientů podávána v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Není žádných klinických údajů, které by doporučovaly podávat tuto léčbu pacientům starším 70 let, pro něž melfalan a prednison zůstává standardní chemoterapií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m², bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Opakovaná (tandemová) vysokodávkovaná chemoterapie by měla být používána jen v rámci klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- 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).

8.7 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

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

Pokud je provedena transplantace krvetvorných buněk od nepřibuzného, HLA identického dárce, je transplantační mortalita vyšší než při použití krvetvorné tkáně od sourozence. Alogenní transplantace od nepřibuzného dárce by měla být stá-

le považována za experimentální a měla by být prováděna jen v centrech akreditovaných na provádění alogenních transplantací od nepřibuzných dárců.

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

DOPORUČENÍ PRO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Pacienti ve věku do 50 let mohou být považováni za kandidáty pro alogenní transplantaci. Pacient však musí být v diskuzi plně obezřetněn s riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Infuze lymfocytů od dárce alogenní krevní tkáně by se měla vždy zvážit v případě relapsu nebo perzistující nemoci po alogenní transplantaci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb). Tato léčba by se měla převážně provádět v rámci klinických studií.
- Transplantace krvetvorné tkáně by měla být prováděna v centrech akreditovaných organizací EBMT s dostatečnou zkušeností v těchto postupech. Data z těchto center by měla být prospektivně převáděna do mezinárodní databáze EBMT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nemyeloablativní alogenní přístup je v současnosti považován za experimentální a měl by být prováděn proto v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

9. Interferon alfa

Interferony představují skupinu cytokinů produkovaných leukocyty, fibroblasty a T-lymfocyty, které mají antiproliferativní aktivitu namířenou proti virům a lidským nádorovým buňkám. Léčebný účinek interferonu alfa byl testován u pacientů s mnohočetným myelomem ve fázi indukční léčby, ve fázi platu, 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.

9.1 Indukční léčba

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 ve 12 studiích, 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 celkové 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.

9.2 Udržovací léčba

Mnoho studií testoval účinek interferonu alfa podávaného v rámci udržovací léčby po ukončení indukční chemoterapie

(Mandelli, 1990, Browman, 1995, Westin, 1995, Joshua, 1997, Drayson, 1998) a nebo 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.

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 zkuslení výběrem pacientů do obou skupin (Bjorkstrand, 2001).

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

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

9.3 Relabující nemoc, nebo nemoc refrakterní na podanou léčbu

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

Vedlejší účinky interferonu alfa

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

Shrnutí uvedených informací o interferonu alfa

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

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

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

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

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ INTERFERONU ALFA DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

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

Poznámka autorů překlada

Lékař, podávající interferon alfa musí být obezřetelný se všemi možnými, častými i vzácnými závažnými nežádoucími účinky interferonu alfa, neboť jedině ten lékař, který je zná, je může rozpoznat. Podrobný přehled nežádoucích účinků interferonu alfa je uveden v knize Vorlíček a kol.: Praktická onkologie, Grada 2000.

10. Bisfosfonáty

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V anglické studii dokonce podskupina pacientů bez zjevných osteolytických ložisek při zahájení léčby vykazovala největší přínos klodronatu. Tento fakt podporuje zahájení léčby bisfosfonáty ihned v počátku této nemoci, kdy ještě osteolytické projevy nejsou zřetelné.

Podobně účinný jako klodronat je také pamidronat (Berenson, 1996 a 1998). V této studii (392 pacientů) byli pacienti ran-

domizování do skupiny s pamidronatem (90 mg v i.v. infuzi 1x měsíčně) anebo s placebem. Ve studii se prokázalo, že léčba pamidronatem vede ke statisticky významnému snížení incidence bolesti kostí a ke snížení užívání analgetik. Dále bylo prokázáno, že pacienti léčení pamidronatem mají méně kostních příhod, a tedy že se v průběhu času a choroby jejich fyzická zdatnost (performance status) zhoršila méně než u pacientů s placebem.

Při analyzování podskupiny této studie se prokázalo, že u pacientů dostávajících chemoterapii pro první relaps nemoci se vlivem podávání pamidronatu dokonce prodloužilo jejich přežití.

V písemnictví nejsou doposud randomizované studie srovnávající různé dávky klodronatu nebo srovnávající klodronat s pamidronatem u mnohočetného myelomu. Perorální forma pamidronatu není účinná (Brincker, 1998).

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

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

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

Naproti tomu ve Velké Británii se celkové náklady na léčbu ve skupině dostávající klodronat zvýšily o 17 % proti celkovým nákladům na léčbu skupiny dostávající placebo (Bruce, 1999).

Formální údaje o ovlivnění kvality života bisfosfonáty nejsou uváděny v žádné studii, ale průkazné snížení četnosti a intenzity kostních bolestí stejně jako kostních příhod jistě znamená, že tato léčba zlepšuje kvalitu života.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ BISFOSFONÁTY DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s mnohočetným myelomem, kteří vyžadují léčbu nemocí, nezávisle na tom, zda jsou nebo nejsou zřetelná osteolytická ložiska (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Za účinnou léčbu lze považovat jak perorální formu klodronatu v denní dávce minimálně 1600 mg, nebo ekvivalentní dávkování dle použité lékové formy, nebo pravidelné nitrožilní aplikace pamidronatu (stupeň doporučení A, úroveň průkazu Ib). Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.
- Etidronat by neměl být podáván (Grade A doporučení, úroveň průkazu Ib).
- Opatrnost je nutná při středním a závažném selhání ledvin.

Poznámka autorů překladu

Pro léčbu maligní osteolýzy lze případně použít nitrožilní formu zolendronatu. U ibandronatu zatím není ujasněná optimální dávka a intervaly pro dlouhodobé podávání. Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat (Fosamax) a risedronat, jsou registrované a tedy i indikované pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, kdy obecně stačí nižší účinnost než u maligní osteolýzy.

Pro srovnání – dostatečný efekt při léčbě osteoporózy vykazovalo podávání 400 – 800 mg klodronatu denně, zatímco pro léčbu maligní osteolýzy se používá 1600 – 2400 mg denně. Pacientům s mnohočetným myelomem by proto neměly být podávány preparáty typu alendronatu nebo risedronatu v dávkách určených pro léčbu osteoporózy neboť to není *lege artis*. Dávky vhodné pro léčbu maligní osteolýzy nejsou u těchto dvou přípravků definovány.

11. Léčení relabující, nebo refrakterní nemoci

11.1 Primární 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 pacientů v této kategorii bude však snaha o ovlivnění této nemoci neúspěšná, což nakonec je již zakotvené v definici primární refrakterní nemoci. Léčba těchto nemocných se proto musí soustředit na symptomatickou léčbu a udržení maximálně možné kvality života těchto pacientů.

11.2 Relabující / progredující choroba

Vzhledem k tomu, že k relapsu nemoci dojde téměř u všech pacientů, musí se léčebné postupy pro léčbu relapsu zahrnovat do celkové strategie léčby. Cílem léčby je dosáhnout remise nemoci, zmírnit její příznaky, zlepšit kvalitu života a prodloužit jej. Časný relaps nemoci je spojen s nepříznivou prognózou a obvykle nedostatečně reaguje na jakoukoliv terapii. Pacienti, jejichž choroba relabuje po delší remisi (fázi plato) mají větší pravděpodobnost na dosažení ústupu nemoci po obnovení chemoterapie. V současnosti lze volit z více nových a experimentálních léčebných postupů.

Současné možnosti zahrnují:

- žádnou další cytostatiku léčbu,
 - melfalan s nebo bez prednisonu,
 - cyklofosfamid podávaný 1x týdně,
 - polychemoterapeutické režimy
 - VAD a jemu podobné režimy s nebo bez preparátů majících za cíl ovlivnit buněčnou rezistenci (např. PSC 833)
 - perorální idarubicin v monoterapii nebo v kombinaci,
 - vysoké dávky dexametazonu
 - vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk
 - thalidomid
 - velkoobjemovou radioterapii typu „hemibody irradiation“
- Pokud iniciální léčba melfalanem a prednisonem veda k dlouhodobější remisi, dosahuje opakované podání melfalanu a prednisonu druhé remise v 50 % případů (Belch, 1988). U pacientů, jejichž nemoc relabuje po chemoterapii založené na alkylačních cytostaticích, může být další léčebné odpovědi docíleno chemoterapií VAD či podobným režimem (Barlogie, 1984), anebo také chemoterapií založenou na idarubicinu (Cook, 1996, Parameswaran, 2000). Vysokodávkovaná chemoterapie je další z alternativ řešení relapsu nemoci, a to jak u pacientů, kteří dříve byli léčeni jen klasickou chemoterapií, tak u pacientů, kteří již mají jeden cyklus vysokodávkované chemoterapie za sebou. Pravděpodobnost úspěchu vysokodávkované chemoterapie při relapsu, který následuje po předchozí vysokodávkované chemoterapii, se zvyšuje u pacientů s nízkým beta-2 mikroglobulinem, s pouze jednou předcházející transplantací a s relativně pozdním relapsem (Trikot, 1995, Mehta, 1998, Lokhorst, 1999).

Samotné glukokortikosteroidy mohou být úspěšné při léčbě prvního ale i následujících relapsů, nebo u pacientů, u nichž je podání cytostatik kontraindikováno (Alexanian, 1990).

V posledních letech byla prokázána schopnost thalidomidu docílit léčebné odpovědi nejméně u 30 % relabujících nebo primárně rezistentních forem mnohočetného myelomu (Singhal, 1999, Juliusson, 2000, Barlogie, 2001). Vyšší počet léčebných odpovědí byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (Dimopoulos, 2001, Palumbo 2001).

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

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

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU PRIMÁRNÍ REFRAKTERNÍ, NEBO RELABUJÍCÍ NEMOCI DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Nejvhodnější léčebný postup pro léčbu relapsu musí být stanoven na individuálním základě a zohledňovat délku intervalu do relapsu, věk pacienta, předchozí léčbu a další klinicky významné okolnosti.
- Pacientům, u nichž dojde k relapsu po dostatečně dlouhém trvání remise, je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim (viz přehled uvedený výše) s cílem docílit další remise (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pokud je to možné, je vhodné léčit nemocné s relabující chorobou v rámci nějaké klinické studie.
- Zásadní pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpůrná léčba.

12. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin

Poškození ledvin s laboratorními známkami renální insuficience vzniká v průběhu nemoci až u 50 % všech pacientů (Alexanian, 1990). Přibližně u 20 % nemocných jsou kritéria renální insuficience splněna ihned 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 odliškové válcové sběrných kanálčích (*cast nephropathy*). Další faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyperurikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika. V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, například amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě nebo infiltrace plazmatickými buňkami (Clark, 1999).

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

Péče o pacienty se závažným poškozením ledvin musí být vedena společně odborníky na hematologii i na nefrologii.

12.1 Iničiální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l / 24 hodin. (MRC, 1984, MacLennan, 1989, Ganeval, 1992). V některých případech může být přínosem bikarbonát podaný v takové dávce, aby se pH moče pohybovalo kolem 7. Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu je kontrolováno měřením centrálního žilního tlaku.

Důležité je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například nesteroidních antiflogistik. Vhodné je zjistit, zda pacient neužívá některá volně prodejná analgetika obsahující tyto látky. Případně infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik.

Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji korigovat bisfosfonáty. Ledviny jsou jediným orgánem, kterým jsou bis-

fosfonáty vylučovány. Z farmakokinetických studií vyplývá, není nutno redukovat dávku pamidronatu u pacientů se středním a těžkým selháním ledvin (glomerulární filtrace mezi 10 – 20 ml/min). V případech glomerulární filtrace pod 10 ml/min se doporučuje upravit dávku pamidronatu dle kalcemie. Pokud je kalcemie nad 4,0 mmol/l, doporučuje se podat 60 ml pamidronatu. Pokud je kalcemie pod 4,0 mmol/l, doporučuje se podat 30 mg pamidronatu. Alternativním řešením u tak závažného selhání ledvin a hyperkalcemie je opakované podání 30 mg pamidronatu ve 24-hodinových intervalech.

Dávku klodronatu je doporučeno redukovat na 50 % v případě mírné až střední renální insuficience (glomerulární filtrace 50 – 10 ml/min). Za kontraindikované je považováno podávání klodronatu při glomerulární filtrace pod 10 ml/min. (ABPI, 1999, Bunn, 1999).

Pokud se při uvedeném léčbě nezlepší funkce ledvin do 48 hodin, je vhodné konzultovat nefrologa.

Provedení biopsie ledviny je vhodné, ale není nezbytné. Výsledek biopsického vyšetření pomůže odhadnout další vývoj, může identifikovat případy s akutní tabulární 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), které se může zlepšit při prudkém zmenšení 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 pacientů provádět v rámci klinických studií (Zucchelli, 1988, Johnson, 1990).

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

Poznámka autorů překlady

V literatuře lze nalézt i jiná doporučení pro úpravu dávek klodronatu při renální insuficenci. Při hyperkalcemii se podává klodronat v dávce 1500 mg v infuzi trvajících dle firemního doporučení nejméně 3–4 hodiny. Renální insuficience je důvodem k redukci dávky. Finští autoři doporučují při clearanci 50 – 80 ml/min. podávat 75 – 100 % doporučené dávky, při clearanci 12 – 50 ml/min. podávat 50 – 75 % doporučené dávky, při clearanci pod 12 ml/min. jen 50 % doporučené dávky (Saha, 1994 a 1998). Knižní publikace předního odborníka na bisfosfonáty, Herberta Fleische z roku 2000 toto dávkování potvrzuje.

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

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

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

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

12.2 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychle snížit tvorbu monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců), jak výše uvedeno. Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin.

Melfalan

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin (*Osterborg, 1989*). Doporučuje se snížit iniciační dávku na 50 % pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min. a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. Melfalan nemá být používán v případech s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/minutu.

Cyklofosfamid

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

Poznámka autorů překlada

V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku (*Kinzl, 1995*) se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek.

Abychom dokreslili nejednotnost zpráv o farmakokinetice jednotlivých léků a fakt, že se nelze vždy jednoznačně spolehnout na jednu informaci z odborného časopisu, tak připomeneme, že autoři z Arkansasu ve své první zprávě tvrdili, že nejsou rozdíly ve farmakokinetice vysokých dávek melfalanu u pacientů s a bez renální insuficience. Podávali stejné předtransplantační dávky melfalanu u pacientů s renální insuficíencí a první publikaci uvedli, že není rozdílu v toleranci této léčby. Toto tvrzení bylo však jinými autory popřeno a v dalších publikacích již i autoři z Arkansasu připustili závažnější toxické projevy při podání neredukované dávky melfalanu této skupině nemocných a v dalších letech pak podávali u pacientů s renální insuficíencí ne 200, ale 140 mg/m² v rámci předtransplantačního režimu (*Badros, 2001*).

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

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

Vinkristin, adriamycin a dexametazon

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky dle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin (*Aitchison, 1990*).

Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby (*Alexanian, 1992*), neboť je lze podat ihned a není třeba čekat na zavedení centrálního žilního katetru jako v případě vinkristinu a adriamycinu.

Idarubicin

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

DOPORUČENÍ PRO VOLBU CHEMOTERAPIE PŘI INSUFICIENCI LEDVIN DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

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

Zásadní body léčebného postupu při insuficienci ledvin:

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

Následující kroky

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

Co se týká dalšího léčebného postupu, vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací je možné provést i u pacientů se střední až těžkou renální insuficíencí. Z dostupných údajů vyplývá, že riziko vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací je podstatně vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto tento postup by měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládnáním těchto problémů.

13. Informování pacienta a jeho podpora

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

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

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

DOPORUČENÍ PRO KOMUNIKACI S PACIENTEM DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Diagnózu je třeba pacientovi sdělit v důstojném prostředí s minimálním zpožděním. Nejista věst pacienta stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více. Diagnózu sdělte pacientovi v klidném nerušeném prostředí, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a v přítomnosti speciální sestry.
- Pacientům a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim jejich otázky, obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.
- Po ukončení podávání informací se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o průběhu a o léčbě této choroby, které je psaná tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést pacienta a jeho příbuzné k adresám informačních služeb (CancerBACUP, the IMF UK Leukemia research Fund).
- 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 měl být stručně zapsán v dokumentaci pacienta, 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 vhodné stránky pro ně.
- Pacientovi by mělo být umožněno, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

The myeloma forum guidelines working group

Dr Alastair Smith, (Chairman) Southampton University Hospital, NHS Trust.

Dr. Judith Behrens, St. Helier Hospital NHS Trust, Carshalton, Surrey,

Dr. Mark Drayson, University of Birmingham,

Dr. Neil Iggo, Brighton Healthcare NHS Trust,

Dr. Graham Jackson, Royal Victoria Infirmary, New Castle upon Tyne,

Ms. Julia Liddi, CancerBACUP UK,

Mr. Eric Low, International Myeloma Foundation, UK,

Dr. Atul Mehta, Royal Free Hospital London,

Dr. Steve Schey, Guys and St Thomas NHS Trust, London,

Dr. Charles Singer, Royal United Hospital, NHS Trust, BATH,

Dr. Richard Soutar, Western Infirmary, Glasgow,

Dr. Diana Samson, Faculty of Medicine, Imperial College, London,

Chairman UK Myeloma forum.

UK myeloma forum je registrovaná organizace v Anglii. Adresa na jejich webové stránky je <http://www.ukmf.org.uk> a poštovní adresa je Clinical Trials Office, Department of Haematology, 4th floor Guy's Tower, Guy's Hospital, St Thomas Street, London, SE1 9RT

Literatura

(v důsledku doslovného překladu není v textu literatura číslována)

- ABPI (1999) Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics, 1999-2000 Edition. Datapharm Publications Ltd. London, pp. 212 and 969.
- Abrahamson, G. M., Bird, J. M., Newland, A. C., et al.: A randomized study of VAD therapy with either concurrent or maintenance interferon in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 659-664.
- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
- Aitchison, R. G., Reilly, L. A. G., Morgan, A.G. et al.: Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit. J. Cancer*, 61, 1990, 765-766.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine*. 105, 1986, 8-11.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D.: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Int. Med.*, 150, 1990, 1693-1695.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S.: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Amer. J. Hematol.*, 33, 1990, 86-89.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K. et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 1992, 887-890.
- Alexanian, R., Haut, A., Khan, A.U. et al.: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J. Amer. Med. Ass.*, 208, 1969, 1680-1685.
- Attal, M., Housseau, J. L., Facon, T. et al.: Single vs. double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, 96, 2000, 557a.
- Attal, M., Housseau, J. L., Stoppa, A. M. et al.: A prospective randomized trial of autologous transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 91-97.
- Avvisati, G., Petrucci, M. T. & Mandelli, E (1995) The role of biotherapies (interleukin, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 1995, 815-829.
- Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E. et al.: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 114, s. 822 - 829.
- Badros, A., Zangari, M., Desikan, R. et al.: Feasibility and efficacy of melphalan-based high dose therapy (Mel-HDT) with autologous peripheral blood stem cell support for patients with multiple myeloma aged > 70 years. *Blood*, 94, 1999, 578a.
- Badros, A., Barlogie, B., Morris, C. et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allo-transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*, 97, 2001, 2574-2579.
- Barlogie, B., Desikan, R., Eddlemon, P. et al.: Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98, 2001, 492-494.
- Barlogie, B., Smith, L., Alexanian, R.: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984, 1353-1356.
- Belch, A. R., Bergsagel, D. E., Wilson, K. et al.: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 1397-1402.
- Belch, A., Shelley, W., Bergsagel, D. et al.: A randomized trial of maintenance vs. no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Brit. J. Cancer*, 57, 1988, 94-99.
- Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *Myeloma Aredia Study Group*. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 488-493.
- Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howell, A. et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 91, 2001, 1191-1200.
- Berenson, J.R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group*. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 593-602.
- Bergsagel, D. E.: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology* 8, 1995, 783-794.

- Bjorkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation vs. autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 88, 1996, 4711-4718.
- Bjorkstrand, B. B., Svensson, H., Goldschmidt, H. et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.*, 27, 2001, 511-515.
- Blade, J., Esteve, J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients. *Medical Oncology*, 17, 2000, 77-84.
- Boccadoro, M., Marmont, E., Tribalto, M. et al.: Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemo-therapy is not superior to melphalan and prednisolone even in high-risk patients. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 444-448.
- Brandes, L. J., Israels, L.G.: Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *European Journal of Haematology*, 39, 1987, 362-368.
- Brincker, H., Westin, J., Abildgaard, N. et al.: Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double blind placebo controlled trial. Danish-Swedish Co-operative Group. *Brit. J. Haematol.*, 101, 1998, 280-286.
- British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (1995) Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). *Clinical Laboratory Haematology*, 17, 1995, 3-10.
- Browman, G. P., Bergsagel, D., 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.
- Bruce, N. J., McCloskey, E. V., Kanis, J. A. et al.: Economic impact of using clodronate in the management of patients with multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*: 704, 1999, 358-364.
- Bunn, R. & Ashley, C. (eds) *The Renal Drug Handbook* Radcliffe. Medical Press, Oxford, 1999, pp. 96 and 270.
- Cameron, J. S.: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
- 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, 79-90.
- Clark, R. E., Brammer, C. G. Previous treatment predicts the efficiency of blood progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant.*, 22, 1998, 859-863.
- Cook, G., Marinaki, P., Farrell, C. et al.: Peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma following oral idarubicin and dexamethasone (Z-Dex) induction therapy. *Leukaemia*, 11, 1997, S35-S40.
- Cook, G., Sharp, R.A., Tansy, E. et al.: A phase II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 93, 1996, 931-934.
- Cooper, R. B., Dear, K., McIntyre, O. R. et al.: Randomized trial comparing melphalan/prednisolone with or without interferon alfa-2b in newly diagnosed patients with myeloma: a Cancer and Leukaemia Group B study. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, 1551-1560.
- Corradini, P., Voena, C., Tarella, C. et al.: Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 1999, 208-215.
- Craddock, C., Bardsley, P., Kreiter, S. et al.: Johnston, R., Apperley, J., Marks, D., Huber, C., Kolbe, K., Goulding, R., Lawler, M., Goldman, J., Hughes, T. & Derigs, G. (2000) Short report: engraftment of T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cells using a reduced intensity conditioning regimen. *Brit. J. Haematol.*, 111, 2000, 797 - 800.
- Cunningham, D., Powles, R., Malpas, J. et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Brit. J. Haematol.*: 102, 1998, 495-502.

- Dammacco, F., Castoldi, G., Rodjer, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
- Delmas, P. D., Charhon, S., Chapuy, E. et al.: Long term effects of dichloromethylene diphosphate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolism Bone Disease Related Research*, 4, 1982, 163-168.
- Demetri, G., Kris, M., Wade, J. et al.: Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3412-3425.
- Demirer, T., Buckner, C. D., Gooley, T. et al.: Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 17, 1996, 937-941.
- Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J. et al.: Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*, 95, 2000, 4008-4010.
- Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, A., Smith, T. et al.: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Amer. J. Med.*, 94, 1993, 57-61.
- Dimopoulos, M. A., Zervas, K., Kouvatseas, G., et al.: Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 12, 2001, 991-995.
- Drayson, M. T., Chapman, C. E., Dunn, J. A. et al.: MRC trial of alfa2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 101, 1998, 195-202.
- Facon, T., Avet-Loiseau, H., 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.
- Fernand, J. P., Ravaud, E., Chevret, S. et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment. Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92, 1998, 3131-3136.
- Fernberg, J. O., Johansson, B., Lewensohn, R. et al.: Oral dosage of melphalan and response to treatment in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 26, 1990, 393-396.
- Fleisch, H.: Bisphosphonates in bone disease. New York, Boston, Academic press, 2000, 212 s.
- Fleisch, H.: Bisphosphonates, pharmacology and use in the treatment of tumor induced hypercalcaemia in metastatic bone disease. *Drugs*, 41, 6, 1991, s. 919 - 944.
- Fritz, E., Ludwig, H.: Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann. Oncol.*, 11, 2000, 1427-1436.
- Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M. et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 209-216.
- Gahrton, G.: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 92, 1996, 251-254.
- Ganeval, D., Rabian, C., Guerin, V. et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital*, 21, 1992, 347-370.
- Glasy, J., Bukowski, R., Steinberg, D. et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *Procrit Study group. J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
- Goldschmidt, H., Bouko, Y., Bourhis, J.-H. et al.: CD34+ selected PBPC results in an increased infective risk without prolongation of event-free survival in newly diagnosed myeloma: a randomized study from the EBMT. *Blood*, 96, 2000, 558a.
- Gore, M. E., Selby, P. J., Viner, C. et al.: Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 2, 1989, 879-882.
- Greipp, P. R. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin. Hematol.*, 29, 1992, 24-45.
- Gulbrandsen, N., Wisloff, F., Nord, E. et al.: Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 50, 2001, 95-102.
- Health Service Circular: Better blood transfusion. HSC 1998/ 224, www.document. URL: <http://tap.ctca.gov.uk/doh/coin4.nsf/Circulars>.
- Hjorth, M., Hellquist, L., Holmberg, E. et al.: Initial vs. deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden. Eur. J. Haematol.*, 50, 1993, 95-102.
- Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
- 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.
- Johnson, P. W., Simnett, S. J., Sweetenham, J. W. et al.: Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy. *Health Technologies Assessment*, 2, 1998, 1-187.
- Johnson, W. J., Kyle, R. A., Pineda, A. A. et al.: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, 863-869.
- Joshua, D. E., Penny, R., Matthews, J. P. et al.: Australian Leukaemia Study Group Myeloma II: a randomized trial of intensive combination chemotherapy with or without interferon in patients with myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 38 - 45.
- Juulsson, G., Celsing, F., Turesson, I. et al.: Frequent good partial remissions with thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 89-96.
- Kelly, K., Durie, B., MacLennan, I. C. M.: Prognostic factors and staging system for myeloma: comparisons between the MRC studies in the United Kingdom and the Southwest Oncology Group studies in the United States. *Hematological Oncology*, 6, 1998, 182-185.
- Kintzel, P. E., Dorr, R. T.: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rev.*, 21, 1995, s. 33 - 64.
- Konigsberg, R., Zojer, N., Ackermann, J. et al.: Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2000, 804 - 812.
- Kottaridis, P. D., Milligan, D. W., Chopra, R. et al.: In vivo CAMPATH-1H prevents graft-vs.-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 96, 2000, 2419-2425.
- Kroger, N., Kruger, W., Renges, H. et al.: Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 112, 2001, 421-423.
- Laakso, M., Lahtinen, R., Virkkunen, E. et al.: Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Brit. J. Haematol.*, 87, 1994, 735-739.
- Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, L. et al.: Randomized placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340, 1992, 1049-1052.
- Lenhoff, S., Hjorth, M., Holmberg, E. et al.: Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population based study. *Blood*, 95, 2000, 7-11.
- Lokhorst, H. M., Schattenberg, A., Cornelissen, J. J. et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2000, 3031-3037.
- Lokhorst, H. M., Sonneveld, E., Verdonck, L.F. Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology*, 106, 1999, 18-27.
- MacKinnon, S.: Who may benefit from donor leucocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation? *Brit. J. Haematol.*, 110, 2000, 12-17.
- MacLennan, I. C. M., Chapman, C., Dunn, J. et al.: Combined chemotherapy with ABCM vs. melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet*, 339, 1992, 200-205.
- MacLennan, I. C., Cooper, E. H., Chapman, C. E. et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
- Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E. et al.: Mills, G., Menssen, H.D., Yunus, F., Bell, R., Body, J., Quebe-Fehling, E. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 558-567.
- Malpas, J. S.: Clinical presentation and management. In: *Myeloma Biology and Management* (ed. by J.S. Malpas et al), 2nd edn, pp187-209. Oxford Medical Publications, Oxford, 1998.
- Mandelli, F., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: Maintenance treatment with recombinant-alpha-2b interferon in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 332, 1990, 1430-1434.
- Mariette, X., Zagdanski, A. M., Guermazi, A. et al.: Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 104, 1999, 723-729.
- McCloskey E. V., MacLennan, I. C., Drayson, M. T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Brit. J. of Haematol.*, 100, 1998, 317-325.
- McSweeney P. A., Niederwieser, D., Shizuru, J. A. et al.: Hematopoietic cell transplant-tion in older patients with hematologic malignancies. replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-vs.-tumor effects. *Blood*, 2001, 3390-3400.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit. Med. J.*, 288, 1984, 1411-1416.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *Brit. J. Cancer*, 42, 1980, 813-822.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. *Brit. Med. J.*, 1, 1971, 640-641.
- Mehta, J., Tricot, G., Jagannath, S. et al.: Salvage autologous or allogeneic transplantation refractory to or relapsing after a first line autograft. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 1998, 887-898.
- Mellstedt, H., Bjorkholm, M., Holm, G.: Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scandinavica*, 202, 1977, 5-9.
- Morineau, N., Tang, X. W., Moreau, P. et al.: Lack of benefit of CD34+ cell selected over non-selected peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a single center study. *Leukemia*, 14, 2000, 1815-1820.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group: Combination chemotherapy vs. melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3832-3842.

- Myeloma Trialists' Collaborative Group: Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Brit. J. Haematol.*, 113, 2001, 1020-1034.
- O'Rourke, N., McCloskey, E. V., Neugebauer, G. et al.: Renal and nonrenal clearance of clodronate in patients with malignancy and renal impairment. *Drugs Invest.*, 7, 1994, 1, s. 26 - 33
- Olojohungbe, A. B., Dunn, J. A., Drayson, M. T. et al.: Prednisolone added to the ABCM as treatment for multiple myeloma increases serological responses but not overall survival or the number of stable clinical responses. *Brit. J. Haematol.*, 9, 1996, 77.
- Osterborg, A., Ahre, A., Bjorkholm, M. et al.: Alternating combination chemotherapy (VMCP/VBAP) is not superior to melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma patients stage III - A randomized study from the MGCS. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 54-62.
- Osterborg, A., Boogaerts, M. A., Cimino, R. et al.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 87, 1996, 2675-2682.
- Osterborg, A., Ehrsson, H., Eksborg, S. et al.: Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur. J. Clin. Oncol.*, 25, 1989, 899-903.
- Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A. et al.: Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 2001, 399-403.
- Parameswaran, R., Giles, C., Boots, M. et al.: CCNU (lomustine) idarubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 571-575.
- Peest, D., Blade, J., Harousseau, J. L.: Cytokine therapy in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 425-432.
- Raje, N., Powles, R., Kulkarni, S. et al.: A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 153-160.
- Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Lacy, M. Q. et al.: Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 23, 1999, 1267-1272.
- Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C. et al.: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Brit. J. Cancer*, 82, 2000, 1254-1260.
- Saha, H. H. T., Castren-Kortekangas, P., Ojanen, S. et al.: Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J. Bone Mineral Research*, 9, 1994, 12, s. 1953 - 1958.
- Saha, H.H.T.: Pharmacology of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Periton. Dialysis. Int.*, 18, 1998, 2, s.204 - 209.
- Salama, M., Nevill, T., Marcellus, D. et al.: Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 26, 2000, 1179-1184.
- Salmon, S. E., Haut, A., Bonnet, J. D. et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improve survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 1, 1983, 453-461.
- Sampson, F. C., Beard, S. M., Scott, F. Cost-effectiveness of high-dose therapy in first-line treatment of advanced multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 113, 2001, 1015-1019.
- Samson, D., Gaminara, E., Newland, A. et al.: Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet*, 2, 1989, 882-885.
- San Miguel, J. F., Blade, C. Garcia-Sanz, R.: Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 84, 1999, 36-58.
- Singer, C. R., Tobias, J. S., Giles, F. et al.: Hemibody irradiation. An effective second-line therapy in drug-resistant multiple myeloma. *Cancer*, 15, 1989, 2446-2451.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: Ayers, D., Roberson, P., Eddleman, P., Munshi, N., Anaissie, E., Wilson, C.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N.Engl. J. Med.*, 341, 1999, 1565-1571.
- Sirohi, B., Powles, R., Treleaven, J. et al.: The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant.*, 25, 2000, 533-539.
- Stewart, A. K., Vescio, R., Schiller, G. et al.: Purging of autologous peripheral blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 3771-3779.
- Tosi, P., Cavo, M., Zamagni, R. S. et al.: Multicentric randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Blood*, 94, 1999, 715a.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 85, 1995, 588-596.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al.: Relapse of multiple myeloma after autologous trans-plantation: survival after salvage therapy *Bone Marrow Transplant.*, 16, 1995(b), 7-11.
- Vescio, R., Schiller, G., Stewart, A. K. et al.: High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J. Clin.Oncol.*, 17, 1999, 2173-2179.
- Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.
- Weber, D.M., Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, L. A. et al.: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 810-814.
- Weerd, O. van de Donk, N., Veth, G. et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide - prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Netherlads J. Med.*, 2001;59: 50 - 56.
- Westin, J., 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.
- Winearls, C. G. Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
- Wisloff, F., Gulbrandsen, N., Nord, E.: Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality of life considerations. *Pharmacoeconomics*, 16, 1999, 329-341.
- Wisloff, F., Hjorth, M., Kaasa, S. et al.: Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisolone to melphalan-prednisolone + alpha-interferon. The Nordic Myeloma Study Group. *Brit. Journal Haematol.*, 94, 1996, 324-332.
- Zojer, N., Konigsberg, R., Ackermann, J. et al.: Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridisation. *Blood*, 95, 2000, 1925-1930.
- Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L. et al.: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney International*, 33, 1988, 1175-1180.