

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE

dněs

SUPPLEMENTUM 2 • ČERVEN • ROČNÍK 15/2009

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Jiří Masopust

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

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Jiří Masopust – hlavní redaktor pro transfuzní lékařství

MUDr. Ivana Meluzínová

Hematologické a transfuzní oddělení Nemocnice Boskovice

MUDr. Martin Písačka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Vít Řeháček

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.

Transfuzní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

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

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

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

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph. D., MBA

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Prof. MUDr. Jan Trka, Ph. D.

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

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph. D.

Oddělení klinické hematologie FN, Hradec Králové

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Petr Biedermann

Transfuzní oddělení Nemocnice, České Budějovice

Doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Jitka Kraciková

Transfuzní oddělení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Vladimír Kulich, Štěnovice

MUDr. Josef Nedvěď

Karviná – Mizerov

Zuzana Pospíšilová

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Walid Sireis

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main, Germany

Prof. MUDr. Walter Stangel

Hannover, Germany

MUDr. Vladimír Veselý, CSc.

Fakultní transfuzní oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Lenka Walterová

Hematologické oddělení Krajské nemocnice, Liberec

ZA HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph. D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.

Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

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

MUDr. Vladimír Koza

Transplantační oddělení Fakultní nemocnice, Plzeň-Lochtín

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

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

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Jan Starý, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice Motol, Praha

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

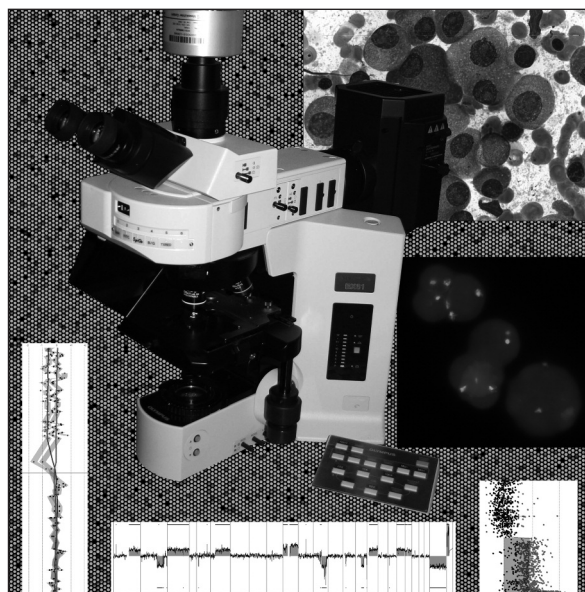
Interní hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice, Brno-Bohunice



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

**Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou,
Myelomovou sekcí České hematologické společnosti
a Slovenskou myelómovou spoločnosťou pro diagnostiku
a léčbu mnohočetného myelomu**



Moderní diagnostické a prognostické metody u mnohočetného myelomu aneb od klasické morfologie, přes sledování jednotlivých chromozomových změn pomocí FISH, až k celogenomovým metodám, kam patří i array-CGH.

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES

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

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

Odpovědná redaktorka RNDr. Marie Forejtová.

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

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

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

e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 4krát ročně. Předplatné na rok 276 Kč (13,16 €), jednotlivé číslo 69 Kč (3,29 €)

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

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

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

Registrační značka MK ČR E 7391.

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

prim. MUDr. Jiří Masopust, Krajská zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Transfuzní oddělení,

Sociální péče 3316/12a, 401 13 Ústí nad Labem;

Hematologická tematika - Edgar.Faber@fnol.cz, doc. MUDr. Edgar Faber, CSc., Hemato-onkologická klinika FN Olomouc,

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Rukopis byl dán do výroby 5. 6. 2009

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



Milé kolegyně, vážení kolegové,

právě jste otevřeli třetí reedici doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Experti České a Slovenské republiky na diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu pracovali na guidelines více než dva roky. Došlo k řadě změn a významnému pokroku v dlouhodobé úspěšnosti léčby. Tomu odpovídá i rozsah guidelines, které mají 80 stran. Děkujeme všem spolupracovníkům, kteří nám pomáhali při přípravě doporučení.

Chápeme, že hematolog či hematonekolog potřebuje jisté zjednodušení při každodenním rozhodování.

Vstupní souhrnná část obsahuje klíčová doporučení a přehledné tabulky, které slouží k tomuto účelu.

Těm z vás, kteří chtějí znát důvody pro daná dílčí doporučení, je plně k dispozici příslušná kapitola včetně citované literatury. Pro všechny z vás budou doporučení doplněna praktickým ambulantním manuálem s nejdůležitějšími definicemi a nezbytnými hodnoceními. Rovněž pak Česká hematologická společnost a Slovenská hematologická společnost připravuje doporučení pro všechny hematologická onemocnění a ta, věnovaná mnohočetnému myelomu, budou zásadně kratší verzi vycházející z těchto guidelines.

Za čtyři roky od minulého vydání guidelines se stala řada důležitých věcí. Je pochopitelné, že se zaměřujeme na léčbu účinnými léky. Chtěli bychom však již zde upozornit na důležité změny v diagnostických kritériích, zápisu diagnózy a správném pojmenování onemocnění. Dnes máme asymptomatický nebo symptomatický mnohočetný myelom. Ten první je indikovaný k pozorování, ten druhý k léčbě. Velmi podstatné je použití správných kritérií pro hodnocení léčby, správné definice relapsu či progresu onemocnění včetně udání všech důležitých informací o léčbě a nežádoucích účincích. Jen tak můžeme správně vyhodnotit účinnost dané léčby a následně zvolit optimální léčebnou strategii relapsu onemocnění. Je velmi důležité, abychom takto všichni pracovali a spolupracovali, zvláště pak při předávání nemocných z pracoviště na pracoviště.

Doporučení jsou vydávána v době, kdy máme k dispozici vysoce účinné léky, která zásadně prodlužují život našim nemocným. Svědčí o tom řada údajů. Přesto je nepoužíváme ještě tak dlouho, abychom znali jejich optimální dávkování, optimální kombinace s jinými léky a optimální délku léčby. Hledáme cesty jak minimalizovat vedlejší účinky léků, které v registračních studiích byly v některých případech častější než bychom rádi viděli. Vedlejší účinky léčby, zvláště ty dlouhodobé, mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě. Nacházíme se tedy v období optimalizace použití účinných léků. Tuto skutečnost reflektují i stávající doporučení – vedle registračních randomizovaných studií uvádí i možnosti vedoucí k optimalizaci použití účinných léků tak, jak jsou dostupná data v rámci světa.

Cíl léčby musí být zaměřen na pacienta. U nově diagnostikovaných nemocných máme poměrně jasně stanovené algoritmy léčby a hlavním cílem je dosažení nejlepší léčebné odpovědi a to nejméně velmi dobré parciální remise. Cíle léčby u nemocných s pokročilým onemocněním jsou často mnohem skromnější, postup je velmi individuální a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4-6 měsíců může být považované za významný léčebný úspěch. Naše doporučení myslí na tyto léčebné alternativy. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká již téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem. Za důležité považujeme naučit se stanovit dlouhodobou léčebnou strategii tak, abychom mohli nemocnému nabídnout velmi účinnou léčbu i při třetím, čtvrtém relapsu onemocnění.

V neposlední řadě naše léčba musí být racionální a ekonomicky akceptovatelná. Není účelem guidelines řešit ekonomickou stránku léčby. Chceme však zdůraznit, že jsme si vědomi této problematiky, neboť účinné léky dnešní doby jsou ekonomicky náročné a tento problém nelze přehlížet. Chceme proto zdůraznit, že naše pravidla pro pokračování léčby jsou pravděpodobně jedna z nejpřísnějších pravidel ve světě a nepochybně přispívají zásadním způsobem k racionálnímu používání účinných léků. Podobně lze zdůraznit náš konzervativní přístup k nákladným kombinovaným režimům s více novými léky. Dokud nebudou k dispozici zcela zásadní informace o prospěšnosti takových kombinovaných režimů, nebudou takové postupy součástí doporučení.

Někde však také musí zaznít, že již několik let dochází k zásadní kumulaci nemocných s mnohočetným myelomem na hematologických pracovištích, a to právě díky úspěšnosti léčby. Naši nemocní žijí déle, to je dobrá zpráva. Ale dvojnásobný počet nemocných nemůže ošetřovat stále stejně kvalitně stejný počet lékařů a sester disponující stále stejně velkým objemem peněz na ošetření našich nemocných a stále stejně velkým lůžkovým fondem. To je však již nad rámec doporučení, které se jinak ekonomickým aspektem léčby nezabývají.

Za Českou myelomovou skupinu a Slovenskou myelomovou společnost

Roman Hájek
předseda CMG

Veronika Ballová
předsedkyně SMS

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny, Myelomové sekce ČHS a Slovenské myelomové společnosti v uvedeném pořadí (Prvních pět autorů je stanoveno podle zásadního podílu na přípravě guidelines, další jsou uvedeni v abecedním pořadí)

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Interní hematologická klinika, FN a LF Brno, URC-CMG LF MU Brno

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Interní hematologická klinika, FN a LF Brno

Doc. MUDr. Vladimír Maisnar, PhD., Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové

MUDr. Veronika Ballová, CSc., Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, NOÚ Bratislava

MUDr. Petr Kessler, Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc., III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Bc. Iva Buchtová, Česká myelomová skupina

MUDr. Evžen Gregora, Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Jaromír Gumulec, Ústav klinické hematologie, FN Ostrava

Doc. MUDr. Marta Krejčí, PhD., Interní hematologická klinika, FN a LF Brno

Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD., Klinika hematologie a transfuziologie, FNsP Bratislava

MUDr. Luděk Pour, PhD., Interní hematologická klinika, FN a LF Brno, URC-CMG LF MU Brno

MUDr. Miroslava Schützová, Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

MUDr. Jan Straub, I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Doc. MUDr. Ivan Špička, CSc., I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc., Klinika hematologie a onkohematologie, FN Košice

MUDr. Lenka Walterová, Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

OBSAH

Úvodní slovo	3
Souhrn doporučení 2009: „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“	5
Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou a Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu	17
1. Metodické postupy tvorby – doporučení	17
2. Epidemiologie	17
3. Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření	17
4. Vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci	18
5. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stadia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob	21
6. Kritéria pro hodnocení léčebné účinnosti a dlouhodobé úspěšnosti léčby	23
7. Optimální organizace léčby pacienta s mnohočetným myelomem – definice centra, které může tyto pacienty léčit	26
8. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu	26
9. Léčebné strategie	28
10. Léčba mnohočetného myelomu	36
11. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk	49
12. Alogenní transplantace krevetvorných buněk	55
13. Udržovací a konsolidační léčba	56
14. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin	60
15. Léčba pacientů s diabetes mellitus	63
16. Komplexní podpůrná léčba	64
17. Komplexní podpůrná léčba – bisfosfonáty	70
18. Komplexní podpůrná léčba – anémie	75
19. Profylaktická opatření	76
20. Informování nemocného a jeho podpora	79

Souhrn doporučení 2009 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“

Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou myelómovou spoločnosťou pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

A. DIAGNOSTIKA

V případě, že lékař rozpozná některé ze symptomů, které by mohly odpovídat mnohočetnému myelomu, měl by provést

screeningové vyšetření a, pokud je některý výsledek z nich patologický, pokračovat dalšími vyšetřeními, která mají potenciál potvrdit diagnózu, zjistit rozsah nemoci a poškození organismu touto nemocí. Přehled vyšetření, která zodpovídají jednotlivé otázky, uvádí tabulka 1.

Tab. 1

Iniciální vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem. Upraveno dle *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 (Smith, 2005)*.

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem (CRAB)	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřeně, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně + FISH	Krevní obraz,	Imunohistologie a flowcytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin	B ₁₂ a kys. listová v případě makrocytózy
Elektroforéza séra a moče	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, FDG-PET, MIBI
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek podezřelých oblastí	Rentgenové vyšetření skeletu	Rentgenové vyšetření skeletu		

Tab. 2

Srovnání kritéria MGUS, asymptomatického a symptomatického myelomu (*International Myeloma Working Group, 2003*).

MGUS	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
M-protein < 30 g/l	M-protein v séru 30 g/l, či vyšší a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni 10 % a nebo vyšší	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace)
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % a nízký počet plazmocytů v trepanobiopsii (pokud je dělána)		V kostní dřeni jsou přítomny klonální plazmocyty anebo biopsií je prokázán plazmocytom
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy „CRAB“	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak, jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba		Symptomatický nesekreční myelom <i>Infiltrace dřeně plazmocyty 10 % a více bez příkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale s poškozením tkání a orgánů</i>
Není přítomna AL-amyloidóza, z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ nebo choroba poškození monoklonálním imunoglobulinem		

Tab. 3

Kritéria solitárního kostního plazmocytomu (International Myeloma Working Group, 2003).

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

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

Tab. 4

Kritéria solitárního mimokostního plazmocytomu (International Myeloma Working Group, 2003).

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

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

Tab. 5

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

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je nejméně $2,0 \times 10^9/l$
Plazmatické buňky činí více než 20 % všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze

Tab. 6

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

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – Hyperkalcemie	Kalcium $> 2,75$ mmol/l, nebo o 0,25 nad normální limit
R – Selhání ledvin	Kreatinin $> 176,8$ μ mol/l
A – Anémie	Hemoglobin < 100 g/l, nebo 20 g/l pod dolní limit
B – Kostní změny	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami (většinou vyžaduje kostní densitometrii a prokázání patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření).
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. 7

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

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace hemoglobinu > 100 g/l koncentrace Ca do 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	ano – ne
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l více než 3 osteolytická ložiska vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
Subklasifikace:	A - kreatinin do 2 mg/ml (176,8 μ mol/l) B - renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml	

Tab. 8

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

Klinické stadium	Beta2-mikroglobulin	Albumin (g/l)
I	$< 3,5$	≥ 35
II	$< 3,5$ nebo 3,5-5,5	< 35 ≥ 35
III	$> 5,5$	

B. ZÁPIS DIAGNÓZY

Správným diagnostickým výstupem je následný vzorový zápis:

MGUS

nebo

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

nebo

Symptomatický MM B-J typ kappa (poškození
ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska);
D-S IIIB, ISS 2; léčba je indikovaná

C. KRITÉRIA PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ÚČINNOSTI A DLOUHODOBÉ ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi a dlouhodobých intervalů

- Od roku 2006 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a stanovení dlouhodobých intervalů hodnocení. Autorem je The International Myeloma Working Group.

Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových guidelines v ČR a SR.

- Jsou stanoveny kategorie sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PD pro hodnocení léčebné odpovědi.
- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR, TFI, TNT a OS.
- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno vždy po čtvrtém cyklu indukční léčby a po ukončení indukční léčby. Následně nejméně 1x ročně po celkovém přešetření.
- Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.
- Pro stanovení kompletní remise (CR) je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.
- Pro stanovení „stringent CR“ je nezbytné stanovení volných lehkých řetězců a klonality plazmocytů nejlépe pomocí flow cytometrie.
- Aktivita onemocnění musí být monitorovaná v pravidelných intervalech (1-2 měsíce v prvním roce; následně á 2-3 měsíce).
- Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro repas či progresi onemocnění
- Je vhodné jasně stanovit nejméně interval TTP, dobu do progresu onemocnění. Pokud tento nelze použít, je nutné stanovit interval PFS.
- U oligosekrečních a nesekrečních nemocí je často užitečné stanovení volných lehkých řetězců. Zásadní význam má opakování a srovnání zobrazovacích metod (zvláště magnetická rezonance v kombinaci s PET-CT vyšetřením). Opakované hodnocení stavu kostní dřevě je u těchto typů MM nezbytné.

Tab. 9. Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM (dle IMWG 2006, 2008).

mCR « molecular CR »	sCR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10 ⁻⁵)
sCR « stringent CR »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřevě dle imunohistochemie <i>nebo</i> imunofenotypizace
CR « Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřevě (≤ 5%) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR « Very Good PR »	≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin <i>nebo</i> jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR « Partial Remission »	≥ 50 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči <i>nebo</i> M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin
MR « minimal response »	≥ 25 %, ale < 49 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50-89 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči, který stále přesahuje 200 mg za 24 hodin + 25-49 % redukce velikosti plazmocytomů měkkých tkání, pokud byly v úvodu přítomny + není nárůst velikosti nebo počtu lytických kostních ložisek
SD « Stable disease »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR <i>nebo</i> PD
PD « Progressive disease »	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu

Celková léčebná odpověď (Overall Response Rate; ORR) zahrnuje pouze odpověď hodnocenou jako PR a lepší. Minimální léčebná odpověď (MR) sice není považována v době účinných léků za dostatečnou léčebnou odpověď a není počítána do celkové léčebné odpovědi. Má však význam zejména v případech

nemocných s refrakterním onemocněním a nemocných velmi předlčených, kde může dosažení alespoň MR znamenat jistou léčebnou odpověď, která bude mít pro nemocného klinický přínos (Anderson 2007, Rajkumar, 2008).

Tab. 10

Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi (dle IMWG, 2006, 2008).

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

D. HODNOCENÍ NOVÉ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ (IMWG 2006)

Definice:

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

Progrese onemocnění znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální léčebná odpověď (pokles o 25% od původních hodnot).

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

Hodnoty parametrů vyžadované ke stanovení relapsu či progresu MM

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

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

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

U oligosekreční, respektive nesecernující formy MM je hodnocení obtížné. Zde můžeme nově pro sledování aktivity onemocnění využít stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l. Při podezření na možný relaps nebo progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřeně, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10 % infiltrace kostní dřeně myelomovými plazmocyty.

E. LÉČEBNÁ STRATEGIE

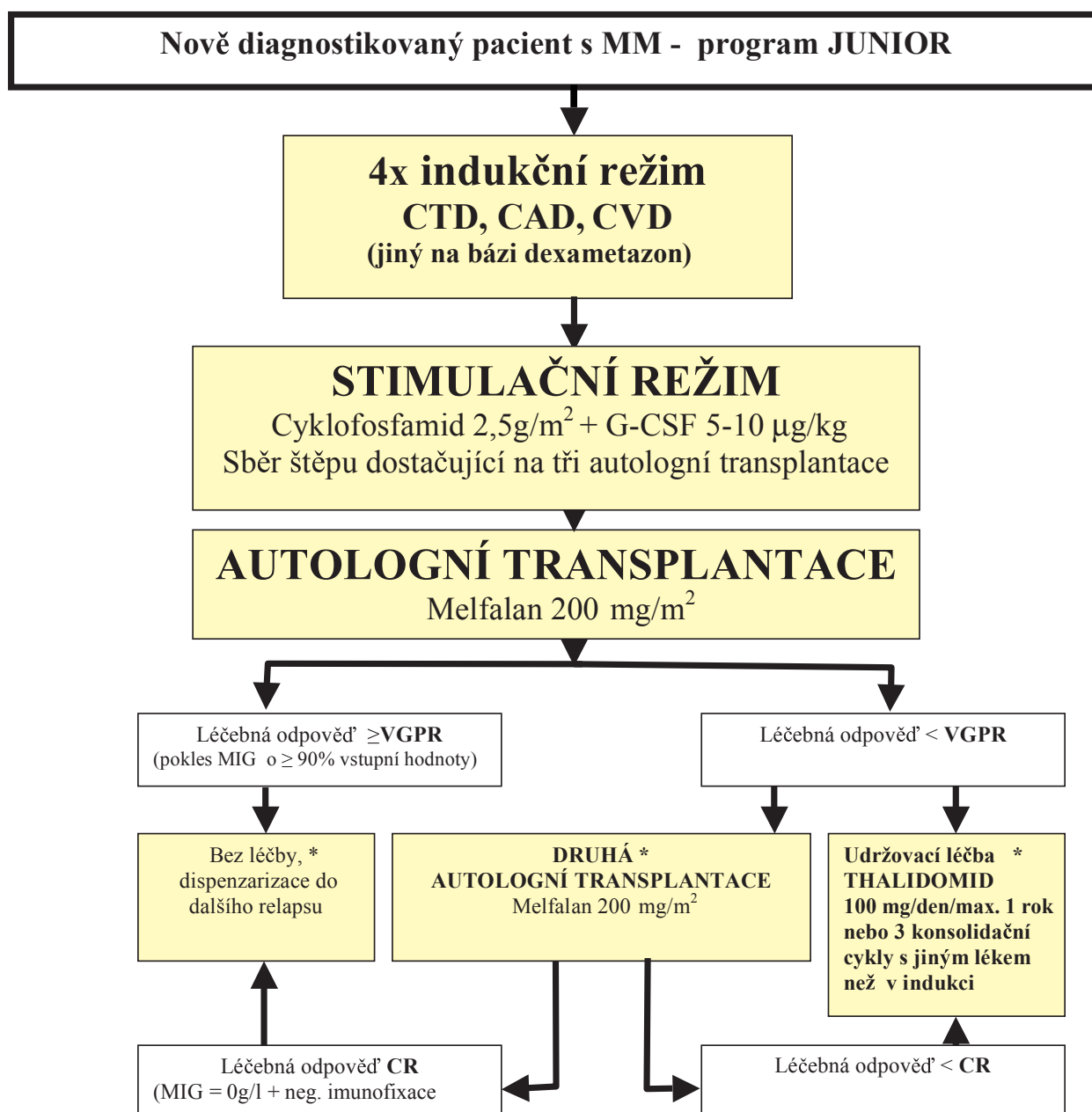
Nejdůležitější změny oproti guidelines z roku 2005 jsou následující

- Thalidomid je zařazen a doporučen v primoléčbě všech nemocných na základě výsledků tří randomizovaných studií (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Bortezomib je nově od roku 2009 zařazen a doporučen v primoléčbě všech nemocných na základě výsledků jedné ran-

domizované studie u seniorů a jedné randomizované studie u juniorů (indukční předtransplantační režim) (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).

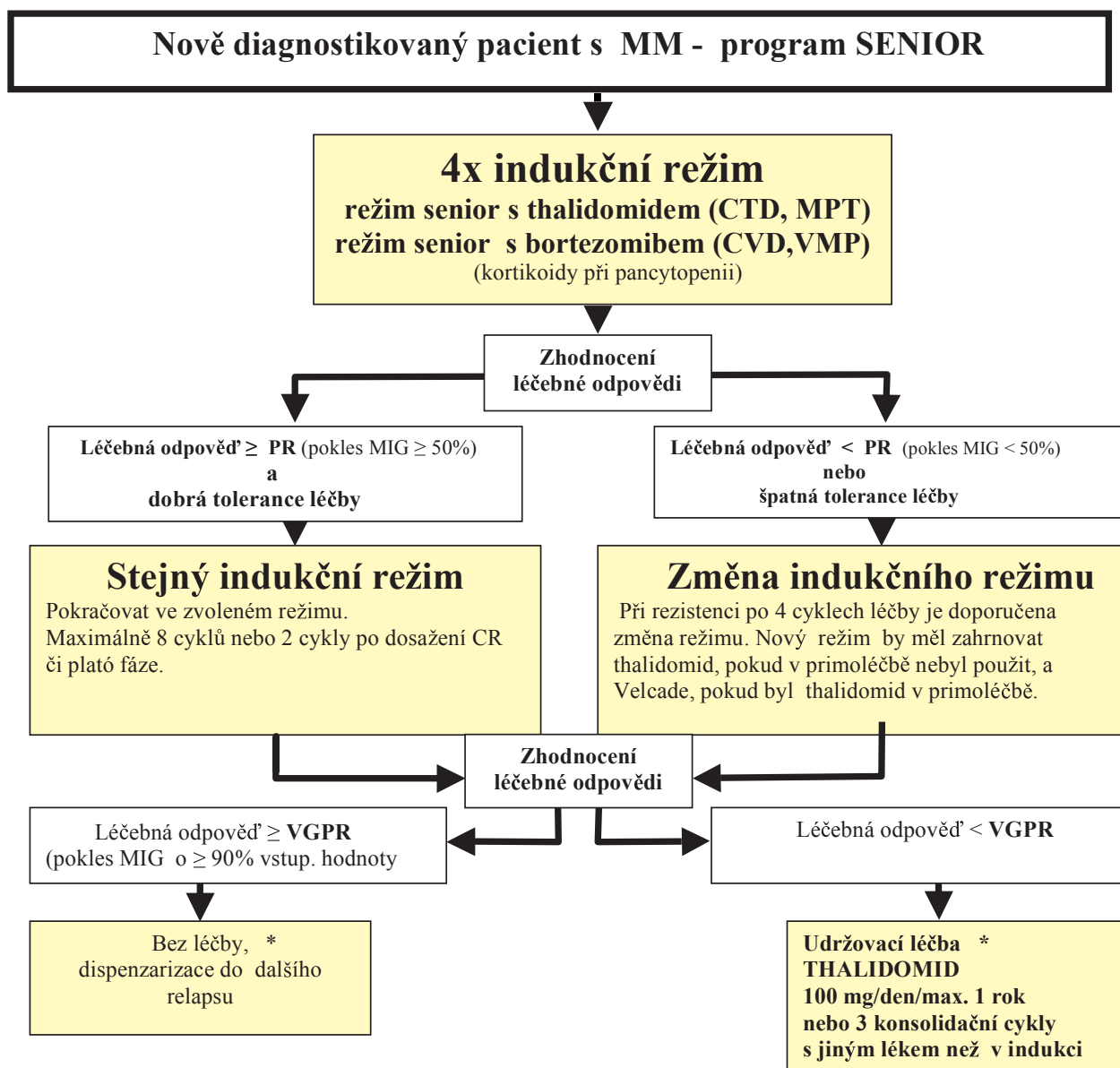
- Lenalidomid je nově od roku 2009 zařazen v léčbě relapsu onemocnění (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Celková dávka dexametazonu u juniorů je obecně snížena z důvodu prokázané vysoké toxicity. Nově se doporučuje používat režim s celkovou dávkou 320 mg u juniorů a 160 mg u seniorů a to s podáním ve dny 1-4 a dny 15-18 v průběhu 28denního cyklu s využitím dávky 40 mg dexametazonu u juniorů a 20 mg u seniorů. U starších nemocných nad 75 let doporučujeme raději podávat prednison (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Kombinované režimy se zařazením jednoho nového léku, glukokortikoidu a alkylační látky jsou upřednostněny oproti monoterapii vždy, když je to možné. Důvodem je vyšší léčebná účinnost (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení nejlépe kompletní léčebné odpovědi (CR) v případě primoléčby a nejméně velmi dobré parciální remise (VGPR) a dosažení nejméně VGPR u relabujících nemocných při akceptovatelné toxicitě léčby. Optimálním cílem je dosažení kompletní léčebné odpovědi, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Pružnost ve výběru a především změně léčby dle účinnosti zhodnocené po 4 cyklech a nežádoucích účincích monitorovaných průběžně. Není-li léčba účinná nebo jsou-li závažné vedlejší účinky je třeba změnit léčebný režim (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Role autologní transplantace v primoléčbě a relapsu onemocnění zůstává neměnná (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Dávky pro seniory jsou sníženy a mají být modulovány tak, aby režimy byly dobře tolerované. Mohou však být použité i dávky stejné jako u juniorů (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Nemocný není zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou. Je doporučena krátkodobá, maximálně 1 rok trvající konsolidační léčba thalidomidem v dávce 100 mg denně, pokud je tolerována (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia) a je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě.
- Podobně je možné zvážit konsolidaci 3 cykly režimu á 2-3 měsíce na bázi jednoho z nových léků (thalidomid nebo bortezomib v primoléčbě a relapsu, lenalidomid v relapsu onemocnění) je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě, například dosažení kompletní remise onemocnění (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Důraz na monitorování a profylaxi vedlejších účinků léků. Podle našich zkušeností může dobře vedená profylaktická léčba zmírnit nežádoucí účinky použitých léků. Soubor léčebných protokolů sestavených CMG a doporučený pro používání v rámci ČR proto vždy na zadní straně listu obsahuje tabulku, která je potřebná pro hodnocení toxicity daného typu léčby (stupeň 0-4 dle NCI). Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je důležité. Včasná redukce dávky v řadě případů zabrání vzniku ireverzibilní toxicity. Klíčové je vstupní posouzení stavu, protože ve vztahu k němu se nález při každé další návštěvě hodnotí (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

Schéma 1. Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let – primoléčba.



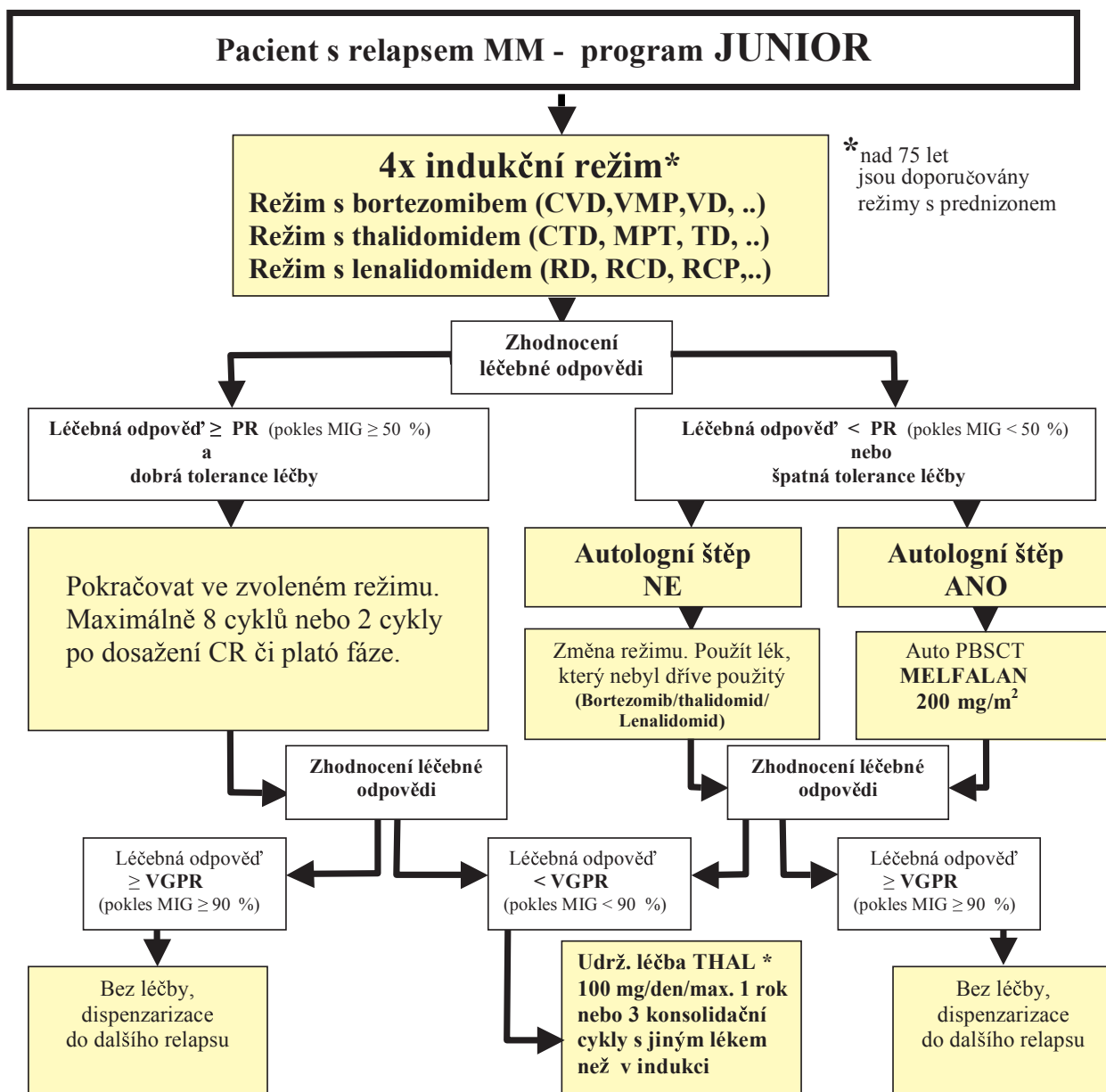
* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení kompletní remise (CR) v primoléčbě, respektive velmi dobré parciální remise v relapsu onemocnění (VGPR).

Schéma 2. Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty nad 65 let – primoléčba.



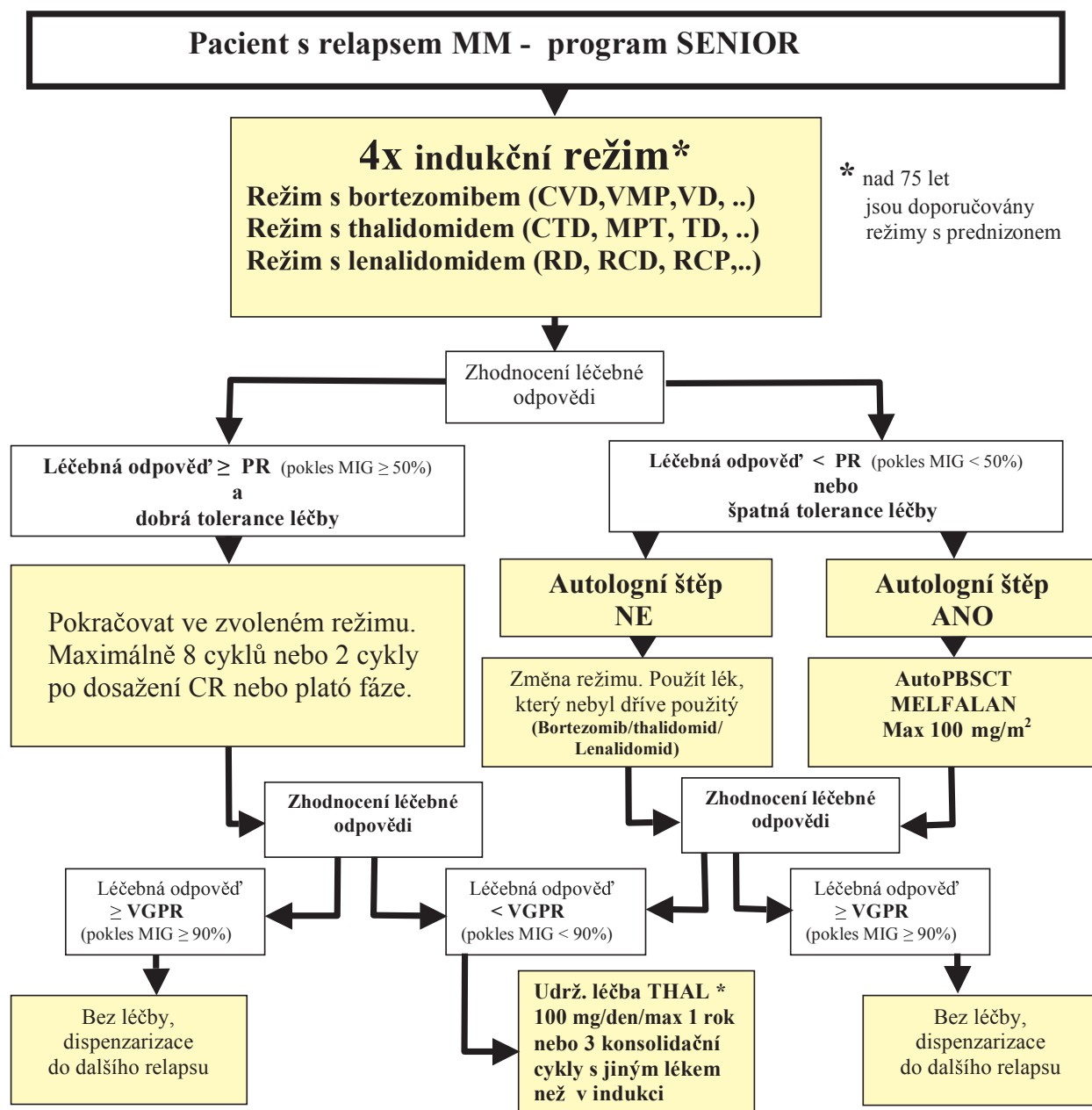
* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení kompletní remise (CR) v primoléčbě, respektive velmi dobré parciální remise v relapsu onemocnění (VGPR).

Schéma 3. Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let – léčba relapsu.



* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení velmi dobré parciální remise (VGPR) v relapsu onemocnění.

Schéma 4. Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty nad 65 (75) let – léčba relapsu.



* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení velmi dobré parciální remise (VGPR) v relapsu onemocnění.

F. LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Doporučení pro léčbu thalidomidem

- Thalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Optimální dávka není stanovena. Dle SPC thalidomidu je doporučeno vstupně obvykle 200 mg denně. V našich doporučeních je navrženo v kombinovaných režimech používat tha-

lidomid v běžné dávce 100-200 mg denně dle individuálního stavu nemocného večer před spaním v indukční léčbě a 100 mg v léčbě udržovací. Dávka thalidomidu může být dále upravena při nutnosti redukce na 100% dávky obden nebo 50% dávky denně. I když je zjevné, že rychlost a hloubka léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, i minimální dávky (25-50 mg) mohou být u určitých nemocných velmi účinné (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).

- Tolerance je rovněž jiná dle stavu předléčenosti a tomu musí být upraveno dávkování thalidomidu v průběhu léčby.
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití léku večer před spaním (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalido-

midu. Časné redukce dávky a časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

- Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program.
- Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže zatím není optimální počet cyklů ujasněn (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

Doporučení pro léčbu bortezomibem

- Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Kombinované režimy na bázi bortezomibu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Dle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m² i.v. podáván v monoterapii den 1, 4, 8, 11 v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou dva: 1,0 mg/m² a 0,7 mg/m².
- Dle SPC je dávkování bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednizonem v primoléčbě u nemocných nevhodných k autotransplantaci následující: Bortezomib 1,3 mg/m²: cyklus 1–4, dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; cyklus 5–9, dny 1, 8, 22, 29. Cyklus má 6 týdnů. Celková doba léčby v primoléčbě je 9 cyklů, respektive 54 týdnů.
- Kombinované režimy s prodlouženou dobou podání na 28 dnů a zachováním celkové plánované dávky bortezomibu mohou snížit počet neuropatií a zvýšit celkovou toleranci léčby. U nemocných s výrazně horším statusem performance je na zvážení použití vstupně méně intenzivních režimů (1,3 mg/m² i.v. den 1, 8, 15 v 28denním cyklu) a dávku při dobré toleranci navýšit (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb**).
- Tolerance léčby závisí na stavu předléčivosti a tomu musí být upravena dávkování bortezomibu v průběhu léčby.
- U vysoce rizikových nemocných s renální insuficiencí by měla být upřednostněna léčba bortezomibem v kombinovaných režimech z důvodu vysoké účinnosti, možnosti použití plné dávky bez redukce, rychlého nástupu účinku (medián doby po první odpovědi 1,4 měsíce) a velké šance na záchranu ledvin (až 44%) (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Bortezomib nezvyšuje riziko trombembolické nemoci a naopak je u nemocných s anamnézou či vysokým rizikem trombembolické nemoci upřednostněn (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Mezi standardní profylaktická opatření patří použití acycloviru v dávce 400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb**).
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Časné redukce dávky a případné přerušování či zastavení léčby jsou vhodným opatřením.
- Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže zatím není ujasněn optimální počet cyklů (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v relapsu onemocnění a měl by být jednoznačně upřednostněn u nemocných se závažnější formou periferní polyneuropatie (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování

dle SPC léku je 25mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).

- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné v relapsu onemocnění (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Optimální dávka v kombinovaných režimech se hledá, neboť dávka 25 mg se zdá z důvodu hematologické toxicity příliš vysoká. Testují se dávky 15 mg a 10 mg (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Tolerance léčby závisí na stavu předléčivosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program.
- Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže zatím není ujasněn optimální počet cyklů (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

Doporučení pro podávání melfalanu s prednizonem

- Tento režim dnes není optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění.
- Kombinace MP s jednou ze tří nových látek je zásadně účinnější (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Melfalan je možno použít pro iniciální léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být $> 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 75 \times 10^9/l$. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxicita (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb**).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutno očekávat výraznější myelosupresivní účinek. Proto je vhodné zhodnotit míru myelosuprese při první aplikaci a dle ní upravit dávku v dalším cyklu (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).

Doporučení pro podávání cyklofosfamidu

- Cyklofosfamid v kombinaci s prednizonem dnes není optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Cyklofosfamid v kombinaci s prednizonem je pro menší myelotoxicitu vhodný pro pacienty, kteří by jinak byli směřováni k léčbě melfalanem, ale jejichž počet neutrofilů nebo trombocytů je nízký (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Cyklofosfamid je možné podávat jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (600–800 mg i.v. 1x týdně), lze však také podávat dlouhodobě perorálně (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidu pacientům s renální insuficiencí.

Doporučení pro vysoké dávky dexametazonu

- Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je cytostatická léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pan-

cytopenií (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa**). Neprodlené, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou kombinaci.

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

Doporučení pro režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů

- Rozhodnutí o použití polychemoterapeutického režimu v primoléčbě oproti kombinaci melfalan s prednizonem nebo nového standardu s přidáním jednoho z nových léků k melfalanu s prednizonem musí být řádně odůvodněno, neboť v dnešní době jde spíše o výjimečnou situaci, kterou lze akceptovat při nedostupnosti účinných léků (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Důležité je zvážení toxického profilu kombinace s ohledem na jednotlivé složky režimu, zvláště v indikaci primoléčby s ohledem na trombogenní potenciál, indukci polyneuropatie a steroidního diabetu (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- V případě nutnosti použití je doporučeno použít režim CAD, tj. nahradit vinkristin cyklofosfamidem, neboť ten nezpůsobuje neuropatii, která by mohla kontraindikovat použití mnohem účinnějších léků, thalidomidu a bortezomibu v budoucnu (rovněž způsobují neuropatii). Rovněž je dnes doporučena redukce dávky kortikoidu na 160 mg (seniři) nebo 320 mg (junioři) v cyklu (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů nepoškozují krvetvorné buňky (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů a bez alkylačního cytostatika jsou vhodné režimy pro pacienty s renálním selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle snížit aktivitu nemoci v případě závažné komplikace, například při hyperkalcemii, kompresivním míšním syndromu aj. (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb**), pokud není možné použít režim s novými léky (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).

Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 65 let či vhodného biologického věku (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita u nemocných, kteří nedosáhli po první AT velmi dobré léčebné odpovědi, tj. poklesu paraproteinu $\geq 90\%$ vstupní hodnoty (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia**). Udržovací léčba thalidomidem je nejméně stejně či více účinnou alternativou (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Pacienti ve věku 65 – 75 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podaném dvakrát krátce po sobě (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**). Pro tuto věkovou skupinu se však zdá využití konvenčních režimů chemoterapie s přidáním nových léků větším přínosem s menší zátěží (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (purging) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).

- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).

Doporučení pro alogenní transplantaci

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

Doporučení k udržovací nebo konsolidační léčbě

- U nemocných, kteří dosáhli léčebné odpovědi kompletní remise, není doporučována žádná konsolidační či udržovací léčba (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Thalidomid je účinným lékem v krátkodobé udržovací léčbě nemocných, kteří nedosáhli kompletní remise onemocnění po léčbě. Doporučenou dávkou je 100 mg denně po dobu jednoho roku. Tuto dávku lze při mimořádně dobré toleranci podávat i dlouhodobě (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).
- Je-li cílem léčebné strategie u daného nemocného dosažení kompletní remise, je použití 3 cyklů režimu na bázi jiného léku než v indukci jako konsolidační léčby u nemocných, kteří reagovali na léčbu, ale nedosáhli kompletní remise, možné (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).

Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Zcela základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních známých opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerálové dysbalance a zvláště hyperkalcemie, a další vhodná opatření (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim (**stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa**).
- Režimy na bázi bortezomibu (nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (**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**).

- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Vysokodávkovanou chemoterapii v redukované formě lze podat s autologní transplantací i u pacientů se střední až těžkou renální insuficiencí. Riziko nežádoucích účinků je vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).

Doporučení pro volbu chemoterapie při diabetes mellitus

- Lékař při zjištění diabetes mellitus u nemocného nemusí glukokortikoidy z léčby vyloučit, ale musí udělat všechna opatření tak, aby byly použity bezpečně (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Nutné je posouzení kompenzace diabetu a monitorování glykemií a stabilizace stavu. V případě dekompenzovaného diabetu by kortikoidy neměly být vstupně použity (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Krátkodobé zvýšení glykemií, byť významné, ale bez komplikací pro nemocného, je akceptovatelné (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Při zavedené monitoraci glykemií lze modulovat dávku inzulínu (optimální) či perorálních antidiabetik právě po dobu používání kortikoidů nebo zvážit redukcí dávky kortikoidu na 50% (varianta méně dnů s plnou dávkou je možná pro nemocného lepší než 50% redukce dávky) (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- V případě závažné dekompenzace diabetu, ale i při dlouhodobé dekompenzaci diabetu je lepší variantou krok s jednorázovým podáním glukokortikoidu (jeden den) nebo s úplným vyloučením glukokortikoidů (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- V případě vyloučení glukokortikoidů z léčebného režimu je důležité použití nejúčinnějších léků, které máme v dané indikaci k dispozici (bortezomib nebo thalidomid v primoléčbě nebo relapsu; lenalidomid v relapsu onemocnění), a to nejlépe v kombinaci s alkylační látkou nebo antracykliny (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Kombinovaný režim bortezomib a pegylovaný liposomální doxorubicin je účinným režimem, který může být s výhodou použit u nemocných s diabetem, kteří mají v historii nebo v současnosti závažnou dekompenzaci diabetu po léčbě kortikoidy. Podobně může být použit i u dalších nemocných s MM, u kterých je léčba glukokortikoidy kontraindikována (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib**).

Doporučení pro radioterapii mnohočetného a solitárního myelomu

- Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu. Je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však radioterapie také na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře (**stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV**).
- Mnohočetný myelom: celková dávka frakcionace se upravuje dle cíle, kterým může být eliminace nádorové infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba; celkově 36-40 Gy) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (paliativní léčba; asi do 25 Gy) či pouze dávka analgetická (asi 8-20 Gy)
- Solitární plazmocytom a solitární měkkotkáňový plazmocytom: ozáření kurativní dávkou, minimální 40 Gy. Standardním doporučením je ozářit ložisko, tak jak je viditelné na MR, s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.

Doporučení pro podávání bisfosfonátů

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

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

1. Doporučení pro pacienty

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

Lékař nebo zdravotní sestra by měli každému nemocnému před každou infuzí či předpisem bisfosfonátu obsahující dusík položit nemocnému jednoduchou otázku: "Nebyl (-a) jste u zubaře, neboli Vás některý zub?" (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).

2. Doporučení při stomatochirurgickém zákroku

- Stomatochirurgický zákrok (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxí (například Augmentin či Amoksiklav á 1g - 2 tablety 2 hodiny před samotným zákrokem a poté 2x1g á 12 hod. po dobu 10-14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1 (**stupeň doporučení B, úroveň důkazů III**).
- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika (**stupeň doporučení B, úroveň důkazů III**).
- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní, například 3-4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány.
- Je doporučeno provedení plánovaného zákroku s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena. Ze zkušeností z našeho preventivního programu vyplývá, že dva měsíce byla doba dostatečná (**stupeň doporučení B, úroveň důkazů III**).
- Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná (**stupeň doporučení B, úroveň důkazů III**).

Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erythropoézu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b**). Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erythropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.
- Erythropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b**).

Doporučení pro profylaxi TEN u nemocných s MM

- Každý lékař by si měl uvědomit, jak rizikový pro trombembolickou nemoc (TEN) je režim, který chce nemocnému aplikovat, a především, jak rizikový je nemocný.
- Vysoká rizikovost léčebných režimů pro TEN je dána především použitím kombinovaných režimů s imidy, vysokodávkovanými kortikoidy a antracykliny (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a**).
- Rizikovost je vyšší při léčbě nově diagnostikovaného nemocného a je dále zvyšována některými komplikujícími chorobami a charakteristikami pacienta. Nejrizikovější jsou pacienti s již prodělanou TEN.
- Všechny režimy obsahující bortezomib mají nízké riziko vzniku TEN. U nemocného s historií TEN v anamnéze či jiným vysokým rizikem pro TEN je správným rozhodnutím použít režim s bortezomibem, který má nejnižší trombogenní potenciál (**stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b**).
- Pro definované stupně rizika je doporučena profylaxe:
 - 1. Vysoký stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně.*
 - U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly

INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.*

- 2. Střední stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 50 IU/kg 1x denně.
- U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.*
- 3. Nízký stupeň rizika: Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy)
- U pacientů se současnou indikací Aspirinu: Aspirin 100 mg/den
- U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.*
- Před podáním profylaxe je doporučeno provést vyšetření krevního obrazu a koagulační vyšetření. Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod $30 \times 10^9/l$, nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT.
- Je nutné kontrolovat počet krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie.
- U pacientů s významnou renální insuficiencí je nutné monitorovat léčbu vyšetřením anti Xa.
- U pacientů s kontraindikací LMWH je možnou alternativou warfarin s cílovým rozmezím INR 2,0-3,0. Nutná je však frekventní monitorace INR s ohledem na kolísající účinnost warfarinu v průběhu chemoterapie.
- Profylaktická opatření je možné ukončit neprodleně po ukončení léčby.

* (Dávkování se týká nadroparinu, enoxaparinu a dalteparinu.)

Doporučení pro komunikaci s nemocným

- Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit nemocnému v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).
- Vstupně je nutné se u nemocného jednoznačně ujistit, komu mimo něj lze diagnózu a další podrobnosti sdělit. Tato informace by měla být zapsaná jednoznačně v jeho zdravotnické dokumentaci (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).
- Po ukončení podávání základní informace se doporučuje předat nemocnému a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).
- Nemocnému a jeho příbuzným je vhodné doporučit, aby si všechny otázky, které jej napadnou v průběhu domácí léčby, zapsal a při příští kontrole lékaři předložil jejich seznam (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).
- Nemocní by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na pro ně vhodné stránky (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).
- Nemocnému by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu (**stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV**).

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

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 soulase 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. Návrh prvního vydání byl předložen k diskusi členům České

myelomové skupiny v září 2002. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny (reakce na připomínky k této první prezentaci). Návrh již třetího vydání byl předložen k diskusi v březnu 2008.

5. Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách „České myelomové skupiny“.

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

Informace (důkazy či průkazy), z nichž autoři tohoto doporučení vycházejí, byly rozděleny do standardních kategorií, které uvádí tabulka 1.1. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení.

Podrobné chemoterapeutické protokoly a dávkování cytostatik dokument neuvádí, neboť tyto podrobnosti by přesahovaly jeho zamýšlený rozsah. Léčebná schémata jsou publikována v citované literatuře a vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra. Jsou však doporučeny základní algoritmy léčby a základní kombinované protokoly s využitím nových léků.

Tab. 1.1

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

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

2. EPIDEMIOLOGIE

Incidence mnohočetného myelomu činí v ČR 4/100 000.

Přesně byla v roce 2000 u mužů i žen v ČR zcela shodná incidence diagnózy C90 dle MKN, a to 3,8/100 000. Tato informace je dostupná na adrese: http://www.uzis.cz/cz/publikac/knihovna_uzis_pdf/novot2000.pdf

Medián věku při stanovení diagnózy je 60–65 let. Méně než 2 % všech pacientů je ve věku do 40 let. Vyšší incidence této nemoci je v afro-karibské skupině obyvatel než u populace kavkazské. Dnes se považuje za prokázané, že všem případům mnohočetného myelomu předchází monoklonální gamapatie nejas-

ného významu (*monoclonal gammopathy of unknown (undetermined) significance - MGUS* (ASH 2008, Hájek, 2007)).

3. NEJČASTĚJŠÍ PROJEVY NEMOCI, KTERÉ JSOU INDIKACÍ K DALŠÍMU VYŠETŘENÍ

Mnohočetný myelom se nejčastěji ohlašuje bolestmi kostí, příznaky zhoršené funkce ledvin, anémií, případně častými a závažnými infekcemi. Na myelom je nutno pomyslet u osob s neočekávanou či novou bolestí v zádech, která spontánně neustupuje, při snižování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy. Vzácnějšími prvními příznaky je hyperviskozita

nebo poruchy koagulace ve smyslu hypo- i hyperkoagulace. Mnohočetný myelom se může projevovat dalšími, méně obvyklými příznaky, které jsou podrobně popsány v odborné literatuře. Někteří nemocní jsou dlouho bez projevů nemoci a diagnóza je nezřídka odhalena při náhodném vyšetření krve nebo rentgenovém vyšetření, indikovaném z jiného důvodu.

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

1. Příznaky destrukce kostí:

- déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením tělesné výšky nebo bolesti jiných kostí,
- osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen,
- symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů.

2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřene:

- opakované nebo dlouhodobé infekce,
- anémie, typicky normochromní, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií.

3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.

4. Zhoršená funkce ledvin

5. Hyperkalcémie

U jednotlivého pacienta může být přítomen pouze jeden, ale většinou i více příznaků současně (Adam, 2006).

4. VYŠETŘENÍ VEDOUcí K ROZPOZNÁNÍ A KE STANOVENÍ ROZSAHU NEMOCI

4.1 Vyšetření, která by měl provést obvodní (praktický) lékař u nemocných s podezřením na mnohočetný myelom

- Rentgenové vyšetření skeletu cílené na bolestivou lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, či aplikaci obstříků, či jiné empirické léčby). Pokud rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvají déle než měsíc, zvážit dle dalších okolností odeslání této osoby na pracoviště, která mohou indikovat vyšetření MR či CT skeletu.
- Rychlá sedimentace erytrocytů (velmi vysoká hodnota FW) u nemocných s mnohočetným myelomem může souviset s přítomností monoklonálního imunoglobulinu. To však neplatí pro B-J typ mnohočetného myelomu, oligosekreční a nesecernující formy.
- Kompletní krevní obraz (anémie, případně trombocytopenie, ale i neutropenie mohou být projevem myelomu).
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru (vysoká koncentrace celkové bílkoviny signalizuje myelom, nízký albumin signalizuje obecně patologický proces).
- Koncentrace urey, kreatininu, a elektrolytů včetně kalcia v séru (zhoršení funkce ledvin signalizuje mimo jiné myelomovou ledvinu, hyperkalcémie signalizuje vysoce agresivní myelom).
- Běžná elektroforéza bílkovin séra (detekuje monoklonální imunoglobulin ve vyšších koncentracích = spolehlivě nad 5 g/l).
- Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru (izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu se současným snížením ostatních typů dalších signalizuje myelom).
- Vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesovy bílkoviny).
- Pokud jsou příznaky a některé z vyšetření potvrdí podezření, musí být nemocný člověk ihned poslán na specializované pracoviště, kde mají možnost toto podezření potvrdit.

4.2 Rozsah vyšetření prováděných ve specializovaných centrech s cílem potvrdit mnohočetný myelom, stanovit klinické stadium nemoci a její prognózu

Kompletní vyšetření, které provede specializované pracoviště s cílem potvrdit nebo nepotvrdit mnohočetný myelom, by mělo obsahovat následující informace z akreditovaných laboratoří:

4.2.1 Hematologická vyšetření

- kompletní krevní obraz,
- základní koagulační vyšetření doplněné případně o vyšetření na hyperkoagulaci (častější výskyt APC rezistence u nemocných s MM), při plánování operačního zákroku je užitečná informace o agregaci trombocytů

4.2.2 Základní biochemická vyšetření

- urea, kreatinin, Ca, kyselina močová, ionizované Ca, Na, K, Cl, P, bilirubin, jaterní enzymy, glykemie, CRP a LDH
- sérová koncentrace celkové bílkoviny a albuminu
- kvantitativní proteinurie ze sběru moči za 24 hodin
- kreatininová clearance (měřená nebo vypočítaná)

4.2.3 Speciální vyšetření bílkovin

- elektroforéza séra a zahuštěné moče následovaná provedením imunofixace, imunofixaci je nutno provést vždy u pacientů, u nichž je podezření na tuto chorobu a elektroforéza je negativní, a to jak séra, tak i moči,
- kvantitativní denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu,
- kvantitativní denzitometrické stanovení lehkých řetězců v moči, buď v náhodném vzorku moči se vztahením ke koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřen ve vzorku moči ze sběru za 24 hodin,
- kvantitativní stanovení polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů,
- vyšetření volných lehkých řetězců v séru včetně stanovení κ/λ indexu,
- beta-2 mikroglobulin v séru, při interpretaci výsledku nutno přihlídnout k funkci ledvin (Tichý, 2006).

4.2.4 Zobrazovací vyšetření

- při podezření na mnohočetný myelom patří do standardního vyšetření rentgenové vyšetření osového skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní, bederní páteře a lebky, předozadní projekce žeber, pánve, obou humerů a femurů
- vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR) je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejednoznačným výsledkem radiografického vyšetření, MR má potenciál informovat o patologické infiltraci kostní dřene i mimo kostní propagaci
- počítačová tomografie (CT) je vhodná v cílených indikacích vyplývajících z klinického podezření nebo rentgenového nálezu, CT nejpřesněji znázorňuje kostní strukturu, oproti MR však tak dobře nerozpozná měkkotkáňovou infiltraci v kosti
- radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI) je přínosné v detekci kostních i mimo kostních ložisek, pokud má pracoviště dostatečné zkušenosti v interpretaci výsledků, principem vyšetření je vychytávání látky v myelomových mitochondriích, míra kumulace souvisí tedy s rozsahem nádorové infiltrace (Mysliveček, 2003, 2004, 2006)
- CAVE! klasické radionuklidové vyšetření skeletu technecium difosfátem není pro diagnózu mnohočetného myelomu přínosné, neboť na rozdíl od karcinomů se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevychytává.
- radionuklidové vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie zatím není u mnohočetného myelomu standardním vyšetřením, kumulace v tomto případě závisí na metabolické aktivitě buněk a je výrazně ovlivňována léčbou; přestože přesné indikace pro toto vyšetření zatím nejsou stanoveny, lze

tohoto vyšetření využít při negativním rtg vyšetření a klinické suspekci na kostní postižení, k posouzení efektu radioterapie po ozáření velkého ložiska, případně k monitorování nemoci, kde to není možné jinou metodou (například nesekreční myelom s magnetickým kovem v těle ztěžujícím MR vyšetření) atd. (Shirley, 2007, Mirzei, 2003, Baur, 2002, Mysliveček, 2004, 2003, Nekula, 2004, 1998, Ščudla, 1997, 2001, 2003, Vytřasová, 2001, Neubauer, 2006).

4.2.5 Morfologická a další vyšetření kostní dřeně

- Aspirát kostní dřeně – výsledný počet plazmocytů (%) závisí od velikosti příměsi periferní krve (lze odhadnout z počtu neutrofilů), relativní počty plazmocytů (%) v myelogramu jsou pravidelně nižší než počty plazmocytů v histologickém preparátu.
- Biopsie lopaty kosti kyčelní s histologickým vyšetřením počtu plazmatických buněk a jejich klonality (kappa nebo lambda restrikce). Biopsie by měla být provedena vždy, je-li

podezření na mnohočetný myelom a přitom v myelogramu nejsou splněna kritéria nemoci (u hraničních stavů). Výhoda trepanobiopsie je možnost odběru dostatečného vzorku na další vyšetření, která přinášejí informace o prognóze.

- Cytogenetické vyšetření a FISH na klíčové chromozomální aberace s cílem určení individuální prognózy.
- Imunofenotypizace kostní dřeně včetně stanovení proliferčních charakteristik myelomových buněk.

V případě, že lékař rozpozná některý z výše uvedených symptomů, které by mohly odpovídat mnohočetnému myelomu, měl by provést screeningové vyšetření a, pokud je některý výsledek z nich patologický, pokračovat dalšími vyšetřeními, která mají potenciál potvrdit diagnózu, zjistit rozsah nemoci a poškození organismu touto nemocí (Ščudla, 2006, Fabián, 2006, Neubauer, 2006). Přehled vyšetření, která zodpovídají jednotlivé otázky, uvádí tabulka 4.1.

Tab. 4.1

Iniciální vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem. Upraveno dle Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 (Smith, 2005).

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem (ROTI)	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřeně, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně + FISH	Krevní obraz	Imunohistologie a flowcytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin	B12 a kys. listová v případě makrocytózy
Elektroforéza séra a moče	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, FDG-PET, MIBI
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek podezřelých oblastí	Rentgenové vyšetření skeletu	Rentgenové vyšetření skeletu		

4.2.6 Význam cytogenetického vyšetření pro prognózu

Význam stanovení jednotlivých chromozomálních abnormalit u pacientů podstupujících vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací lze považovat za prognosticky zásadní. Nález translokace t(4;14)(p16;q32) snižuje medián přežití z 44,9 na 25,5 měsíců a translokace t(14;16)(q32;q23) z 41,1 na 15,7 měsíců. Přítomnost delece 17p13 snižuje dobu přežití na 19,5 měsíce oproti 50 měsícům u pacientů bez nálezu delece. Fonseca et al. názorně ukázali rozdílné hodnoty počtu měsíců přežití při výskytu translokace (11;14)(q13;q32) – 51,0 měsíců, změně chromozomu č. 13 – 43,3 měsíce a kombinace změn t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) a delece v oblasti 17p13 – 24,7 měsíců (Fonseca, 2004, 2005, Kuglík, 2006).

Tyto nálezy potvrdili francouzští kolegové na velkém souboru nemocných (Avet-Loiseau, 2005). Podle nejnovějších poznatků patří mezi významné prognostické markery změny 1. chromozomu, zejména genu CKS1B vyskytující se v oblasti 1q21 (Shaughnessy, 2004). Toto pozorování podporují i naše interní data z první analýzy klinické studie CMG 2002 (Hájek, 2007).

Nejnovější poznatky definují na základě cytogenetické analýzy velkého počtu pacientů dva typy mnohočetného myelomu s charakteristickými biologickými a klinickými projevy, jak uvedeno v tabulce 4.2. První typ je charakteristický hyperdiploidii, nízkým výskytem abnormalit 13. chromozomu a reku-

rentních translokací chromozomu 14q32. Pacienti s tímto typem mnohočetného myelomu mají delší přežívání a vyšší expresi cyklinu D1. Při výskytu translokace t(11;14)(q13;q32) se pravděpodobná délka přežití odhaduje na 49,6 vs. 38,7 měsíců bez nálezu této translokace. Druhý typ mnohočetného myelomu je reprezentován mnohočetnými chromozomálními zlomy,

Tab. 4.2

Prognostické indikátory. (Upraveno dle Fonseca, 2004).

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

pseudo- nebo hypodiploidii, vysokým výskytem ztrát 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32, častěji s t(4;14) (p16;q32). Uvedené charakteristiky jsou v tabulce 4.2.

V současnosti probíhá ověřování platnosti známých prognostických markerů při použití nových léků.

Zdá se, že řada z nich ztratí svoji prognostickou sílu tak, jako se stalo například ve studii VISTA při použití režimu MPV (melphalan, prednizon, Velcade) v případě věku, selhání ledvin a vybraných chromozomálních aberací (*San Miguel, 2008*).

Platí obecná zásada, že při použití každého nového léku musí být stávající prognostické markery znovu validovány a musí být potvrzena jejich prognostická síla v nových podmínkách. Tato skutečnost a nezvykle úspěšný vývoj nových vysoce účinných léků v současnosti vede k následujícímu doporučení:

Není možné stratifikovat intenzitu léčby nemocných s MM podle prognostických markerů, neboť při použití nových léků staré neplatí a nové neznáme.

Neznáme mnoho o významu prognostických markerů a stanovení rizika progresu v době relapsu onemocnění, neboť výše uvedené markery mají platnost jen u nově diagnostikovaných nemocných.

Dobře organizované výzkumné klinické skupiny by měly vyvinout koordinované úsilí k maximálnímu sběru dat z homogenních souborů nemocných a nalezení silných a nezávislých prognostických markerů i v éře novějších léků.

4.3 Literatura

- Adam Z, Bednařík J, Neubauer J. et al. Doporučení pro časně rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 9-31.
- Avet-Loiseau H: Genetics of multiple myeloma. *Hematology* 2005; 1(1):206-210.
- Baur A, Stabler A, Nagel D et al.: Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. *Cancer*, 2002; 95, 1334 – 1345.
- Fabian P, Moulis M: Možnosti histologického vyšetření kostní dřevě při diagnostice mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 66-70.
- Fonseca R, Bersagel PL, Chesi M et al: Integration of Genetics in a Comprehensive Pathogenesis Model for Myeloma. *Haematologica*, 2005; 90, 4-5 (Abstr.PL2.01).
- Fonseca R: Multiple Myeloma: Cytogenetics, FISH, and beyond. *Lymphoma & Myeloma* 2004, 11.
- Hájek R, Mužík J, Maisnar V et al. Mnohočetný myelom. MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. *Klinická onkologie*, 2007; 20 (Suppl. 1) s. 147-151.
- Hajek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patients after Autologous Transplantation. *Blood*, 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
- Kuglík P, Filková H, Oltová A et al. Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 76-78.
- Mirzei S, Filipits M, Keck A. et al. Comparison of Technecium -99m Tc-MIBI imaging with MRI for detection of spine involvement in patients with multiple myeloma. *BMC Nucl Med*, 2003; 11: 2-3.
- Mysliviček M, Nekula V, Bačovský J: Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 46-54.
- Mysliviček M, Bačovský J, Nekula J et al.: Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. *Nukleární medicína*, 2003; 220-230.
- Mysliviček M, Bačovský J, Kamínek M et al.: Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin. Onkol.*, 2004; 17, 13-17.
- Mysliviček M, Bačovský J, Kamínek M et al.: Prediktivní cena ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. *Klin. onkol.*, 2004; 22-29.
- Mysliviček M, Bačovský J, Koranda P et al.: Technetium-99m-MIBI scintigraphy in patients with multiple myeloma: a role of the examination in the follow-up and its prognostic value. *Eur. J. Nuclear Med.*, 30, 2003; Suppl 2, s.284.
- Nekula J, Ščudla V, Bačovský J: Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes. Radiol.*, 52, 1998; 5, 290-294.
- Nekula J, Mysliviček M, Bačovský J et al.: Magnetická rezonance a scintigrafie ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Čes. Radiol.*, 58, 2004; 2, s. 65-70.
- Nekula J, Mysliviček M, Bačovský J et al: Multiple myeloma: Predictive value of MRI of the spine and ^{99m}Tc MIBI scintigraphy in the diagnosis and therapy. *Eur. Radiol.*, 14, 2004 Suppl. 2, s. 30
- Neubauer J, Repko M: Metodika kostní biopsie za navigace CT. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 71-75.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA et al.: Bortezomib plus melphalan and prednizone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2008; 28; 359(9):906-317.
- Shaughnessy J: The transcriptome of multiple myeloma defines disease subgroups with distinct genetic and clinical features and also allows identification of genes highly correlated with an aggressive clinical course. *Lymphoma & Myeloma*, 2004; 19-21.
- Shirley D, Abildgaard N, Tighe J et al.: Guidelines for the use of imaging in the management of multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 2007; 37: 49-63.
- Smith A, Wisloff F, Samson D et al.: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Brit J Haematol*, 2005; 132: 410-451.
- Ščudla V: Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřevě u mnohočetného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 55-65.
- Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. for Czech Myeloma Group: Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. *Hematol. J.*, 4, 2003; 351-357.
- Ščudla V, Bačovský J, Vytřasová M: Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. *Osteol. bulletin*, 6, 2001; 3, 95.
- Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al.: Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čs. Rev. hematol.*, 5, 1997; 1, 51-52.
- Tichý M, Maisnar V: Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. *Vnitřní Lék.*, 2006; 52: 41-45.
- Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al.: Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř. Lék.*, 47, 2001; 10, 694-698.

5. KRITÉRIA PRO STANOVENÍ DIAGNÓZY MNOHOČETNÉHO MYELOMU A JEHO KLINICKÉHO STADIA, KRITÉRIA DALŠÍCH PLAZMOCELULÁRNÍCH CHOROB

5.1 Stanovení diagnózy

Základní charakteristikou mnohočetného myelomu je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru, který však může být přítomen i u relativně benigní jednotky tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), ale také u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), ale i u nemaligních chorob a také u systémových chorob pojiva a jiných chronických zánětlivých stavů. Mezi mnohými zmíněnými jednotkami může dojít ke kontinuálnímu přechodu.

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

V minulosti nejširšího přijetí dosáhla kritéria dle Durieho a Salomona (D-S) z roku 1975 (tabulka 5.1). V roce 2003 byla nahrazena kritérii International Myeloma Working Group (IMWG, 2003) včetně nových kritérií pro MGUS (tabulka 5.2), solitárního medulárního (kostního) či extramedulárního (mimo-kostního) plazmocytomu (tabulka 5.3 a 5.4) a plazmocelulární leukémii (tabulka 5.5). Tato kritéria již používají nejen celkový počet plazmocytů, ale vyžadují již průkaz jejich klonality na základně kappa, respektive lambda barvení. Přesto lze stále i při naplnění D-S kritérií považovat dg. mnohočetný myelom za stanovenou.

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

5.2 Stanovení asymptomatického a symptomatického stadia onemocnění

Jde o jednu z významných změn, která má zásadní praktický význam pro praxi. Při napsání diagnózy „asymptomatický MM“ lékař jasně říká, že nemocný se nebude léčit a naopak. Označení „symptomatický MM“ znamená nutnost neprodleně zahájit léčbu.

V roce 2003 byla nově IMWG (International Myeloma Working Group) revidována diagnostická kritéria monoklonálních gamapatií (tabulka 5.2), která dělí mnohočetný myelom do dvou základních klinických kategorií, asymptomatické a symptomatické formy onemocnění. Termín asymptomatického myelomu

tak odpovídá dříve používaným termínům indolentního resp. doutnajícího mnohočetného myelomu, které odpovídaly klinickému stadiu IA dle předchozí klasifikace Durieho a Salomona. Pozor, dle klasifikace IMWG stačí však již jedno ložisko prokázané osteolýzy (osteodestrukce prokázané rtg nebo CT) nikoliv pouhé infiltrace dřeně (prokázané MR), aby se jednalo o symptomatický myelom, zatímco dle Durieho a Salomona jedno osteolytické ložisko ještě bylo klinické stadium I.

Léčba by podle nových IMWG kritérií měla být zahájena až v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, tedy v případě poškození některého z orgánů člověka, tedy přítomnosti „CRAB“ symptomů. I když zkratka CRAB zahrnuje jen hyperCalcemii, Renální insuficienci, Anemii a kostní (Bone) poškození, může jít o jakékoliv jiné poškození související s mnohočetným myelomem (hyperviskózní syndrom, jiná cytopenie, polyneuropatie, atd.) (tabulka 5.6).

5.3 Stanovení klinického stadia dle Durieho a Salomona

Dosud nejčastěji užívaný systém stanovení klinických stadií MM myelomu vycházející z klasifikace D-S byl zaveden již v roce 1975 (tabulka 5.7). Je stále dobře použitelný a doporučujeme i toto stadium u diagnózy uvádět. D-S systém však v dnešní éře novějších léků ztratil svůj prognostický význam. Rozdělení stadií na I-III dnes tedy považujeme za odraz nádorové masy v organismu a pokročilosti nádoru, nemá však nic společného s prognózou. Podobně dělení na A-B jasně vypovídá jen o závažnosti poškození ledvin (*San Miguel, 2008*).

5.4 Stanovení prognostického International Staging System (ISS)

V roce 2003 současně vešel v platnost i nový prognostický systém mnohočetného myelomu (tabulka 5.8), který je mnohem jednodušší než původní Durieho a Salomona vzhledem ke skutečnosti, že využívá pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta2-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy. Tento systém má lepší prognostický význam u nemocných léčených konvenční léčbou a autologní transplantací než D-S systém (*Greipp, 2005*). Jeho význam v éře novějších léků se stále upřesňuje.

5.5 Správný a úplný zápis vstupní diagnózy mnohočetný myelom

Správným diagnostickým výstupem je následný vzorový zápis:

MGUS

nebo

Asymptomatický MM IgA kappa; D-S IA, ISS 1

léčba není indikovaná

nebo

Symptomatický MM B-J typ kappa (poškození ledvin,

mnohočetná osteolytická ložiska); D-S IIIB, ISS 2

léčba je indikovaná

Tab. 5.1

Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

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

Tab. 5.2

Srovnání kritéria MGUS, asymptomatického a symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003).

MGUS	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
Min-protein < 30 g/l, Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % a nízký počet plazmocytů v trepanobiopsii (pokud je dělána)	M-protein v séru 30 g/l, či vyšší a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni 10 % a nebo vyšší	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace). V kostní dřeni jsou přítomny klonální plazmocyty anebo biopsií je prokázán plazmocytoz.
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy myelomem	Není přítomno poškození orgánů či tkání (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy „CRAB“	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak, jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození monoklonálním imunoglobulinem		Symptomatický nesekreční myelom <i>Infiltrace dřenej plazmocyty 10 % a více bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale s poškozením tkání a orgánů</i>

Tab. 5.3

Kritéria solitárního kostního plazmocytozu (International Myeloma Working Group, 2003).

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

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

Tab. 5.4

Kritéria solitárního mimokostního plazmocytozu (International Myeloma Working Group, 2003).

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

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

Tab. 5.5

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

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je nejméně $2,0 \times 10^9/l$
Plazmatické buňky činí více než 20 % všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze

Tab. 5.6

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

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – Hyperkalcemie	Kalcium > 2,75 mmol/l, nebo 0,25 nad normální limit
R - Selhání ledvin	Kreatinin > 176,8 $\mu\text{mol/l}$
A – Anémie	Hemoglobin < 100 g/l, nebo 20 g/l pod dolní limit
B - Kostní změny	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami (většinou vyžaduje kostní denzitometrii a prokázání patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření).
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. 5.7

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

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace hemoglobinu > 100 g/l koncentrace Ca do 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	ano - ne
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l více než 3 osteolytická ložiska vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	ano - ne ano - ne ano - ne ano - ne
Subklasifikace:	A - kreatinin do 2 mg/ml (176,8 μmol/l) B - renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml	

Tab. 5.8

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

Klinické stadium	Beta2-mikroglobulin	Albumin (g/l)
I	< 3,5	≥35
II	< 3,5	< 35
	nebo 3,5-5,5	≥ 35
III	> 5,5	

5.6 Literatura

- Durie BG: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975; 36: 842-854.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23 (15): 3412-3420.
- Menke DM, Horny HP, Griesser H et al.: Primary lymph node plasmacytomas (plasmacytic lymphoma). *Amer J Clin Pathol*, 2001; 115: 119-126.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG: VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2008; 28, 359(9):906-17.
- The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.*, 121, 2003; 749-757.

6. KRITÉRIA PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ÚČINNOSTI A DLOUHODOBÉ ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Díky účinným lékům, jejichž základními představiteli jsou dnes bortezomib, thalidomid a lenalidomid, a rutinně prováděné vysokodávkové léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných do 65 let věku je dosahováno v primoléčbě více než 90% léčebné odpovědi, asi 60% velmi dobré léčebné odpovědi a 30-50% nemocných dosahuje kompletní remise onemocnění. Potřeba vzájemného srovnání léčebných výsledků dosahovaných v různých částech světa přiměla Mezinárodní pracovní skupinu zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (The International Myeloma Working Group; IMWG) k revizi dosud platných kritérií pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi (Durie, 2006).

Hlavním důvodem zavedení nových léčebných kritérií a dlouhodobých intervalů výsledků léčby byla především snaha o zdokonalení a sjednocení stávajících kritérií (Durie, 2005, 2006). Podmínkou pro jejich zavedení byl na druhou stranu po-

žadavek, aby byly definovány na základě běžně dostupných vyšetření. Používání nově navržených kritérií by tak mělo v budoucnu přinést možnost snadnějšího vzájemného srovnání výsledků léčby dosažených v rámci klinických studií. Je zjevnou snahou více analyzovat dosažení kompletní remise, které v současné době dosahuje podstatná část nemocných.

6.1 Změny kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

V roce 2006 doporučila IMWG provedení určitých změn i v hodnocení dosažené léčebné odpovědi (Durie, 2006). V tabulce 6.1 je uveden současný přehled doporučených definic léčebných odpovědí. Důležitou skutečností je fakt, že u nemocných s přítomností měřitelného množství monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru nebo v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progresu onemocnění (PD) neliší od předchozích EBMT kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení.

Nové kategorie jsou dvě:

- „Stringent“ CR (sCR), k jejímuž stanovení je nutné provést u nemocného v CR vyšetření volných lehkých řetězců v séru (Bradwell, 2001). Stringent CR rovněž vyžaduje použití některé z technik ke stanovení klonality plazmocytů, neboť je vyžadována **nepřítomnost klonu plazmatických buněk**. Zde je možné využít starších a dostupnějších vyšetření kostní dřeni imunohistochemicky nebo novější imunofenotypizační vyšetření pomocí průtokové cytometrie (Rawson, 2008).
- „Velmi dobrá“ parciální remise (VGPR), která se klinicky na základě analýz zdá užitečnější než starší a dále již nedoporučovaná „near CR“ (M-Ig nula, ale imunofixace pozitivní). VGPR byla zavedena z důvodu poznání, že nemocní s touto léčebnou odpovědí mají velmi dobrou prognózu podobně jako nemocní, u nichž bylo léčbou dosaženo kompletní remise onemocnění (Attal, 2003, Durie, 2003).

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

Celková léčebná odpověď (Overall Response Rate; ORR)

Tab. 6.1

Současné definice dosažených léčebných odpovědí u MM (dle IMWG 2006, 2008).

mCR « molecular CR »	sCR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10-5) sCR
« stringent CR »	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie <i>nebo</i> imunofenotypizace CR
« Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ($\leq 5\%$) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami VGPR
« Very Good PR »	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin <i>nebo</i> jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze PR
« Partial Remission »	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči <i>nebo</i> M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin MR « minimal response » $\geq 25\%$, ale $< 49\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50-89 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči, který stále přesahuje 200 mg za 24 hodin + 25-49 % redukce velikosti plazmocytomů měkkých tkání, pokud byly v úvodu přítomny + není nárůst velikosti nebo počtu lytických kostních ložisek
SD « Stable disease »	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR <i>nebo</i> PD PD
« Progressive disease »	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie <i>nebo</i> jiné známky zhoršování stavu

zahrnuje pouze odpověď hodnocenou jako PR a lepší. Minimální léčebná odpověď (MR) sice není považována v době účinných léků za dostatečnou léčebnou odpověď a není počítána do celkové léčebné odpovědi. Přesto byla po přechodném vyřazení do léčebných odpovědí doplněna zpět, aby bylo možné dokonalé vzájemného srovnání výsledků klinických studií. Má totiž význam zejména v případě nemocných s refrakterním onemocněním a nemocných velmi předlčených, kde může dosažení alespoň MR znamenat jistou léčebnou odpověď, která bude mít pro nemocného klinický přínos (Anderson, 2007, Rajkumar, 2008).

6.2 Definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu

V tabulce 6.2 jsou v přehledu uvedeny všechny klíčové intervaly a jejich zkratky. Doporučujeme je používat pro vyjádření dlouhodobého přežití i u našich nemocných v **původní anglické**

verzi, nemůže tak dojít k záměně. Pro běžnou praxi doporučujeme používat celkové přežití (Overall Survival; OS); dobu do relapsu (Time to Progression; TTP). V případě, že nemocný zemřel z jiného důvodu než na MM, je nutné uvedení intervalu přežití bez progresu (Progression Free Survival; PFS), neboť TTP nelze vypočítat (viz tabulka). Velmi užitečný interval je trvání léčebné odpovědi (Duration of Response; DOR), který se počítá od dosažení parciální remise po další aktivitu onemocnění. Je jisté, že v budoucnosti přibudou další intervaly, které by měly ještě lépe vystihnout přínos určitého typu léčby. Zvláštní důraz bude kladen na intervaly vystihující dobu bez léčby a záteže nemocného. Z nich lze považovat za velmi věrohodný interval „Treatment Free Interval“ (TFI) definovaný jako doba od ukončení léčby do zahájení léčby další. Podobně v některých nových klinických studiích naleznete interval Time to Next Therapy“ (TNT) definovaný jako doba od zahájení léčby do zahájení léčby následného relapsu.

Tab. 6.2

Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi (dle IMWG, 2006, 2008).

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

6.3 Stanovení relapsu nebo progresu onemocnění

V rámci nových IMWG kritérií z roku 2006 byla revidována i kritéria relapsu, respektive progresu onemocnění u mnohočetného myelomu (MM) (Durie, 2006, Rajkumar, 2008).

6.3.1 Definice RELAPSU a PROGRESU onemocnění u mnohočetného myelomu

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

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

6.3.2 Hodnoty M-Ig a lehkých řetězců vyžadované ke stanovení relapsu či progresu MM

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

Při hodnocení koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM

ve sběru moči/24 h je za progresi onemocnění považován **25 %** nárůst vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění resp. nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24 h.**

6.3.3 Jiné parametry vyžadované ke stanovení relapsu či progresi MM

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

6.3.4 Stanovení relapsu či progresi u oligosekrečních forem MM

U oligosekreční, respektive nesecernující formy MM je hodnocení obtížné. Zde můžeme nově pro sledování aktivity onemocnění využít **stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresi nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l**. Při podezření na možný relaps nebo progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřeně, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10 % infiltrace kostní dřeně myelomovými plazmocyty.

6.4 Používání hodnotících intervalů a hodnocení léčebné odpovědi v praxi

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

Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno vždy po čtvrtém cyklu indukční léčby a po ukončení indukční léčby. Zde slouží k základním rozhodovacím krokům (pokračování léčby vs. změna léčby po 4 cyklech; udržovací léčba nebo nic po ukončení indukční léčby). Následně je vhodné 1x ročně provést velké kontrolní zhodnocení se souhrnným zápisem v dokumentaci nemocného. Nemocný je samozřejmě sledován v pravidelných intervalech (1-2 měsíce v prvním roce a následně á 2-3 měsíce).

Při nové aktivitě onemocnění je vhodné jasně stanovit interval TTP, který je důležitý pro další rozhodovací proces a volbu následné léčby při relapsu onemocnění. Opakování stejné léčby není vhodné, je-li interval TTP 6-12 měsíců. Naopak je vhodné, je-li interval delší než dva roky.

6.5 Vybraná problematická hodnocení

V reálné praxi je velmi jednoduché zhodnotit léčebnou odpověď a intervaly u 95 % nemocných. Někdy však hodnocení může být svízelné. Prvním kamenem úrazu je snaha šetřit. Z toho důvodu není provedeno imunofixační vyšetření a nelze zhodnotit dosažení kompletní remise. Jde o základní a zásadní kategorii léčebné odpovědi, která musí být řádně zdokumentována. Stanovení nové aktivity onemocnění je rovněž často podhodnoceno. Oba dva parametry, správné zhodnocení léčebné odpovědi a správné stanovení přesné doby relapsu či progresi onemocnění jsou přitom zásadní parametry, ke kterým má lékař všechny dostupné informace. Jejich neuvedení je tedy nedbalostí a nesprávným postupem.

V některých níže uvedených případech je správné stanovení určitého parametru obtížné.

- U oligosekrečních myelomů je hodnocení léčebné odpovědi

obtížné. Někdy lze s výhodou použít stanovení volných lehkých řetězců, u nesekrečních myelomů ani to ne. O to více musíme dbát na pravidelné srovnání dostupných zobrazovacích technik, nejlépe magnetickou rezonancí v kombinaci s PET-CT vyšetřením. Nezbytné je častější hodnocení stavu kostní dřeně.

- **Problémem výkladu může být fluktuace negativní a pozitivní imunofixace.** Pokud se objeví poprvé imunofixace pozitivní a následně dochází k jasnému vzestupu M-Ig, je vše jasné a jasně se jedná o relaps onemocnění. Potíž s kategorizací léčebné odpovědi nastává, když takové onemocnění nemá žádnou dynamiku po řadu let. Je to časté a nejedná se přitom o novou aktivitu onemocnění. Podle zcela striktních kritérií bychom však měli od první positivity označit onemocnění jako relaps. Pro studie je to podstatné, ale pro nemocného je označení stavu onemocnění jako relaps velmi psychicky traumatizující. Pokud dochází ke kolísání velmi časně po dosažení kompletní remise (do 12 měsíců), doporučujeme v reálné praxi přehodnocení léčebné odpovědi na VGPR. Toto hodnocení plně akceptuje kolísání pozitivní a negativní imunofixace a onemocnění nemusí být označeno jako relaps. Pokud dojde k pozitivitě déle než za 12 měsíců a následně dochází ke střídání positivity a negativity či je imunofixace stále pozitivní, je vhodné tento stav neoznačovat jako relaps, ale popsat maximální dosaženou léčebnou odpověď CR s následným kolísáním positivity imunofixace. O relapsu onemocnění lze hovořit až když hodnota M-Ig přesáhne 5 g/l.

- **Problém arbitrážního stanovení nové aktivity onemocnění, informování nemocného a vyčkávání s léčbou až do příznaků (CRAB) vyžadující léčbu je řešen každým lékařem často.** Je základní povinností lékaře správně stanovit dobu nové aktivity onemocnění. Je uměním lékaře vyčkat s léčbou na správnou dobu, tj. na dobu, kdy to již příznaky jasně vyžadují, ale vždy dříve než by mohlo vzniknout závažné poškození organismu nemocného novou aktivitou MM. A je psychologickou a sociální dovedností lékaře přitom netraumatizovat nemocného zprávou o nové aktivitě onemocnění, když se s léčbou bude vyčkávat například 1-2 roky.

6.6 Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi a dlouhodobých intervalů

- **Od roku 2006 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a stanovení dlouhodobých intervalů hodnocení.** Autorem je The International Myeloma Working Group. Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových guidelines v ČR a SR.
- **Jsou stanoveny kategorie sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PD pro hodnocení léčebné odpovědi.**
- **Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR, TFI, TNT a OS.**
- **Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno vždy po čtvrtém cyklu indukční léčby a po ukončení indukční léčby. Následně nejméně 1x ročně po celkovém přešetření.**
- **Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.**
- **Pro stanovení kompletní remise (CR) je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.**
- **Pro stanovení „stringent CR“ je nezbytné stanovení volných lehkých řetězců a klonality plazmocytů.**
- **Aktivita onemocnění musí být monitorovaná v pravidelných intervalech (1-2 měsíce v prvním roce; následně á 2-3 měsíce).**
- **Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro repas či progresi onemocnění.**

- Je vhodné jasně stanovit nejméně interval TTP, dobu do progresu onemocnění. Pokud tento nelze použít, je nutné stanovit interval PFS.
- U oligosekrečních a nesekrečních nemocí je často užitečné stanovení volných lehkých řetězců. Zásadní význam má opakování a srovnání zobrazovacích metod (zvláště magnetická rezonance v kombinaci s PET-CT vyšetřením). Opakované hodnocení stavu kostní dřeně je u těchto typů MM nezbytné.

6.7 Literatura

1. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2007; 22: 231-239.
2. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 26: 2495-2502.
3. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47: 673-680.
4. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.
5. Durie BGM: New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 181-190.
6. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L. et al.; European Myeloma Network.: Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93(3): 431-438.

7. OPTIMÁLNÍ ORGANIZACE LÉČBY PACIENTA S MNOHOČETNÝM MYELOMEM – DEFINICE CENTRA, KTERÉ MŮŽE TYTO PACIENTY LÉČIT

Vedení léčby nemocného s mnohočetným myelomem musí zajišťovat hematolog nebo onkolog. Účinná a vysoce odborná léčba této choroby ale vyžaduje spolupráci lékařů mnoha specializací, neboli multidisciplinární tým, jehož členové znají všechny problémy spojené s léčbou tohoto onemocnění.

Centrum, které se zabývá léčbou této choroby, musí disponovat možnostmi spolupráce s dalšími obory a specialisty v rámci vlastní nemocnice nebo nedalekého zdravotnického zařízení, které uvádíme v následujícím výčtu:

- lůžkové zařízení erudované v řešení komplikací způsobených jak samotnou nemocí, tak i léčbu provázejících (febrilní neutropenie, hyperkalcemie, hyperviskózní syndrom apod.).
- klinická patologie hodnotící nejen excize tkáně, ale i biopsie kostní dřeně,
- kompletní spektrum zobrazovacích metod pro vyšetření skeletu (CT, MRI, scintigrafie),

- lékárna vydávající resp. připravující cytostatickou léčbu,
- hemodialyzační jednotka, schopná poskytnout akutní hemodialýzu,
- radioterapie,
- neurochirurgie,
- ortopedie,
- akreditované transplantační centrum,
- rehabilitační a protetické zařízení.

Dále považujeme za vhodné, aby toto centrum disponovalo:

- písemnými informacemi o nemoci pro pacienta a o vhodných internetových zdrojích informací pro nemocné a jejich rodiny.

V ČR probíhá podávání vysoce účinných, ale také ekonomicky nákladných léků (thalidomidu, lenalidomidu a bortezomibu) v režimu „centrových“ léků (smlouvou s pojišťovnou je lék hrazen mimo paušál) ve vybraných a auditovaných hematologických pracovištích.

Lenalidomid je v roce 2009 možné podávat jen v 6 referenčních pracovištích, fakultních nemocnicích v ČR. Bortezomib a thalidomid je možné podávat v 13 hematologických pracovištích v ČR. Tato pracoviště budou pravidelně auditovaná ČHS. Na základě provedeného auditu vzniká doporučení pro ústředí zdravotních pojišťoven, aby uzavřely smlouvy s daným zdravotnickým zařízením pro daný centrový lék.

Thalidomid v současnosti nie je v SR ani v Európe registrovaný pre liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, preto na jeho zabezpečenie je potrebný súhlas MZ na mimoriadny dovoz lieku, následne je potrebný súhlas revízneho lekára s úhradou lieku.

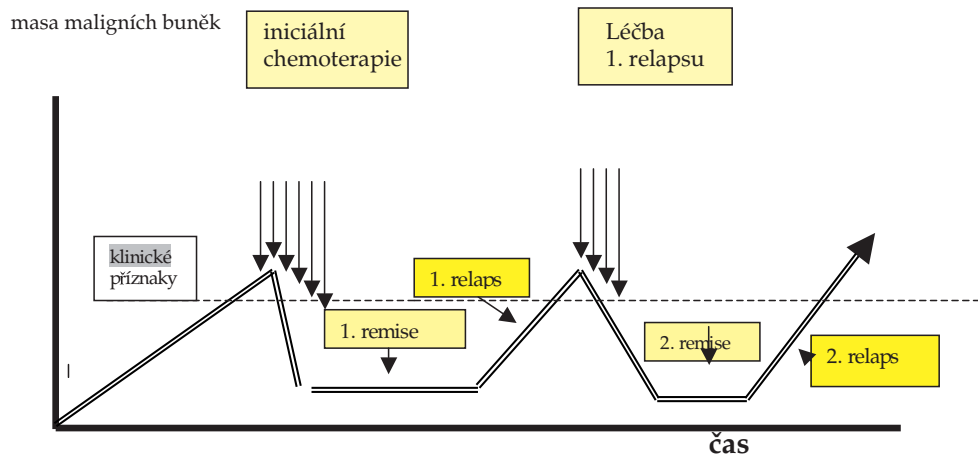
8. OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Mnohočetný myelom je i v roce 2008 považován za nevléčitelné onemocnění. Pokud je nemoc citlivá na léčbu, obvykle se dosáhne remise nemoci, jejíž délka je individuálně variabilní (měsíce až roky). Zpravidla následuje relaps nemoci a pokud je zvládnutý dostává se pacient do druhé remise, která je obvykle kratší než remise první. Schematicky je průběh onemocnění znázorněn na obr. 8.1. Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexní, tedy jak protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciální léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciální léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů u jedince, kterými by se mělo zvládnout celkem 3-5 aktivit onemocnění v období 10 let od zahájení léčby.

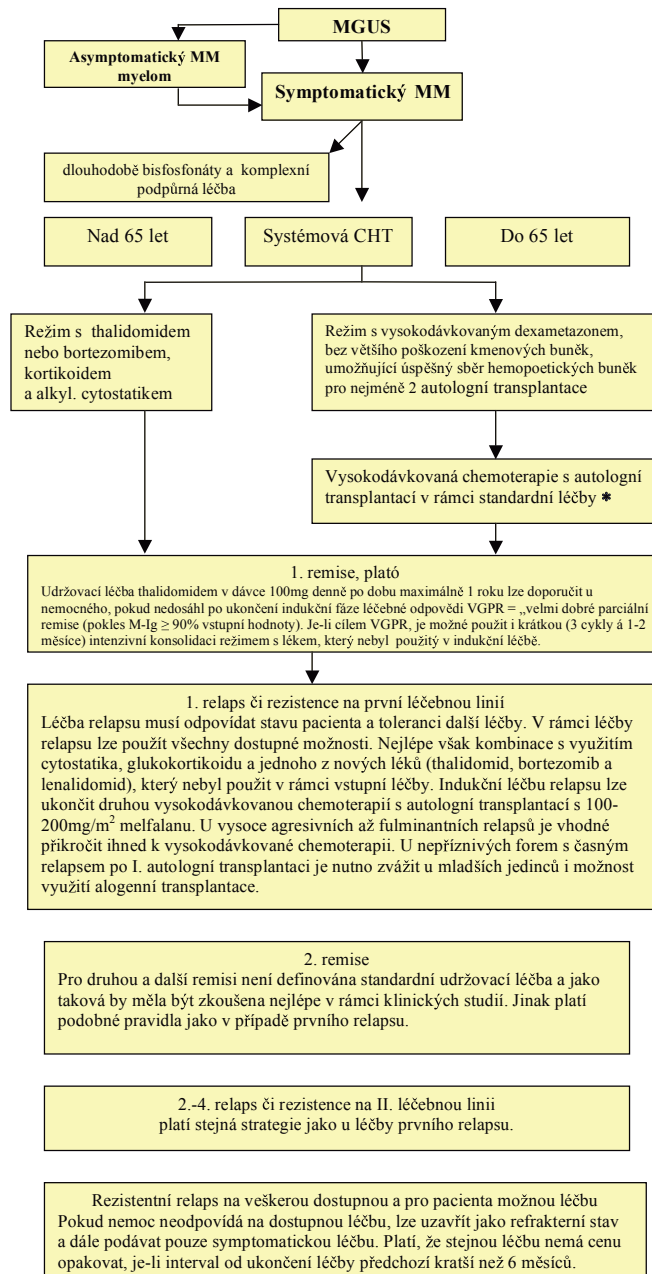
Informace o léčbě didakticky rozdělíme do dalších kapitol, ve kterých bude rozebrána iniciální protinádorová léčba, postupy v průběhu remise a léčba relapsu. Možnosti protinádorové léčby z pohledu roku 2008 uvádí obr. 8.2.

Obr. 8.1 Schéma léčby mnohočetného myelomu.

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



Obr. 8.2



* Zvázení tandemové transplantace u nemocných, kteří nedosáhli VGPR po první autologní transplantaci

9. LÉČEBNÉ STRATEGIE

9.1 Základní kameny léčebné strategie

Naše léčebné strategie se nesmí měnit příliš často, jinak nelze analyzovat dosažené výsledky v homogenních souborech nemocných léčených v rutinní praxi. Naše léčebné strategie rovněž nesmí být příliš zkosnatělé, což by v dnešní éře novějších léků mohlo znamenat „podlčení“ našich nemocných. Naše léčebné postupy mají být celoplošně používané, jinak není šance na významné zlepšení prognózy nemocných s MM v ČR a SR. Naše léčebné postupy musí být jednoznačné a jednoduché pro uživatele – lékaře, ale především také pro nemocné.

Zásadní nosnou linkou našich léčebných doporučení je zjednodušené zpřísnění prvního léčebného cíle, kdy jako optimum je doporučeno dosažení kompletní remise (CR) a limitované použití udržovací či konsolidační léčby. Racionální a ekonomické používání nových drahých léků s jasnými a obecnými pravidly jsou již platná od minulé verze guidelines, tj. roku 2005.

Základní kameny léčebné strategie jsou:

A. Kombinovaná léčba

Od začátku éry nových léků se snažíme na rozdíl od registračních studií s novými léky používat kombinace léků. Kombinaci s kortikoidy a případně dalšími látkami (VMP, MPT, CTD, ...) volíme v rámci 1. linie na základě výsledků randomizovaných studií, ve kterých byl jejich přínos jasně prokázán. Jednoznačnou preferenci některé z kombinací nelze provést, protože chybí srovnávací studie. Přínos a důležitost alkylační látky byly jasně prokázány ve studii Facon et al. (Facon, 2006). Ve všech úspěšných randomizovaných klinických studiích v primoléčbě s thalidomidem a bortezomibem byla alkylační látka jedním z pilířů, a je tedy vedle přiměřené dávky kortikoidů součástí i našich protokolů. Přidání glukokortikoidu zlepšuje u všech léků účinnost. Dávky glukokortikoidů byly redukovány, neboť jsou příliš toxické a díky následným redukcím a přerušením v léčbě nemůže vyniknout přínos nových léků (Rajkumar, 2007).

B. Dosažení kompletní remise onemocnění jako první cílový bod léčebné strategie

Dosažení kompletní remise bylo vždy prognosticky významným faktorem (Barlogie, 2006, Wang, 2006). Jenže při použití konvenční léčby k tomu docházelo v maximálně 5-10% a v případě použití autologní transplantace asi v 30% (Krejčí, 2005). Nové léky však navyšují možnost dosažení kompletní remise v kombinovaných režimech až na 50%. Dosažení maximální léčebné odpovědi má zásadní vliv na dlouhodobé přežití. V metaanalýze 21 studií a dat od 4990 nemocných analyzovali autoři vliv dosažení kompletní remise (CR) u nemocných podstupující AT. Pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) a podobně i dobou do relapsu byla jednoznačná a vztahovala se na léčebnou odpověď jak po AT, tak i před AT v prospektivních i retrospektivních studiích provedené metaanalýzy (Van de Velde, 2007). Je průkazné, že dosažení CR je klíčový prognostický faktor, jehož význam na rozdíl od jiných konvenčních faktorů při použití nových léků nemizí (Attal, 2006, San Miguel, 2008). Proto jsme náš první léčebný cíl oproti guidelines z roku 2005 zpřísnili. Dosažení VGPR zůstává základním cílem primoléčby s využitím účinných léků. Je doporučeno použít dostupnou konsolidační léčbu či udržovací léčbu s cílem dosažení maximálního léčebného účinku, tedy nejlépe kompletní remise onemocnění u nemocných, u kterých je reálný předpoklad dosažení maximální léčebné odpovědi.

Je nutné zdůraznit, že existuje podskupina nemocných (asi 5-8 %; názor expertů), která nikdy uspokojivé léčebné odpovědi

nedosáhne a přesto to neznamená špatnou prognózu. Tyto nemocné lze najít mezi skupinou nemocných s pomalou reakcí na podanou léčbu. S jistou zbytkovou hladinou M-Ig ve fázi plató žijí tito nemocní dlouhodobě bez nové aktivity onemocnění. Pro jejich prognózu není rozhodující dosažení CR a naopak by bylo chybou za každou cenu nemocné léčit a snažit se CR dosáhnout. Zde jsou dalšími cíli co nejvyšší kvalita života s využitím léčebných kombinací přiměřené intenzity.

C. Limitovaná udržovací nebo konsolidační léčba

Éra interferonů je definitivně pryč. Dlouhodobá udržovací léčba s doporučením “dle tolerance nebo až do relapsu onemocnění” není doporučovaná. A pro nemocné je to jen dobře. Získávají delší dobu, kdy jsou bez léčby.

Pro doporučení udržovací léčby thalidomidem jsou k dispozici tři randomizované klinické studie (Abdelkefi, 2008, Attal, 2006, Spencer, 2006), z nichž ve studii Abdelkefiho a spol. byl prokázán i přínos thalidomidu oproti druhé autologní transplantaci, pokud nemocní nedosáhli velmi dobré parciální remise po první autologní transplantaci. Údaje o optimální dávce a době podávání nejsou stále dostatečné přes množství studií. Thalidomid nemá optimální toxický profil a zvláště neuropatie je problémem. Proto je názorem expertů naše doporučení používat thalidomid v tolerované dávce 100 mg denně u nemocných, kteří nedosáhnou kompletní remise onemocnění. Doba podávání je doporučena maximálně na 1 rok.

Pro doporučení konsolidační léčby novými léky je limitované množství jednoznačných údajů. Italský tým jasně prokázal, že použití konsolidace zásadně zlepšuje dosaženou léčebnou odpověď (Ladetto, 2007) a dále prohlubuje remisi až na molekulární remisi (Palumbo, 2008). Tato taktika je obdobná v případě použití tandemové vs. jednoduché autologní transplantace (viz kapitola 10). Zde byl přínos rovněž prokázán randomizovanými studiemi. Naopak konvenční chemoterapie použitá jako konsolidace nepřinesla žádné zásadní zlepšení léčebných výsledků, což jsme ověřili i v naší studii CMG 2002 (Harrousaie, 2007, Hájek, 2007).

Proto jako alternativu roční udržovací léčby thalidomidem je možné zvážit u nemocných, kteří thalidomid měli v indukční fázi nebo jej netolerují dobře, krátkodobou konsolidaci režimem s jiným novým lékem během 6 měsíců po ukončení vstupní indukční léčby (např. indukce 8xCTD senior; konsolidace 3x VMP junior á 2 měsíce). Cílem je dále zlepšit léčebnou odpověď a optimálně dosáhnout kompletní léčebné odpovědi. Nemocní jsou přitom zatíženi maximálně 6 měsíci konsolidační léčby nebo 12 měsíci udržovací léčby.

D. Monitorace a minimalizace nežádoucích účinků

Pečlivá monitorace nežádoucích účinků, jasná profylaktická opatření (trombóza, herpes zoster, infekce obecně, zácpa...) a včasné zastavení léčby či včasná redukce dávky jsou efektivní kroky s cílem minimalizovat vedlejší účinky léčby. Zastavení a včasná redukce léčby jsou zvláště v ochraně nemocného před polékovou neuropatií jedině možné účinné rozhodnutí lékaře. Cílem je udržení kvality života i po ukončené léčbě. Především tedy “nevyrobit” těžkou formu neuropatie a obecně minimalizovat stupně 3-4 nežádoucích účinků.

E. Ekonomické a racionální používání léků

Naše doporučení již v roce 2005 měla v sobě zabudovaný přísný racionální aspekt, který výrazně ekonomizuje léčbu a snižuje spotřebu léků tam, kde nelze očekávat dostatečnou účinnost. Jde o naše tzv. Stop Rules s rozhodováním o pokračování léčby po 4 cyklech indukční léčby na základě toxicity a především léčebné účinnosti. Pokračovat lze jen tehdy, je-li dosaženo parciální remise.

Tato doporučení jsou nejpřísnější doporučení v EU.

I při dodržování tohoto pravidla je nezbytné zdůraznit, že se týká především první a druhé léčebné linie. Zde je toto pravidlo jednoznačně ku prospěchu racionality a efektivity léčby s důrazem na minimalizaci ekonomických ztrát z důvodu zbytečně podané neúčinné léčby.

S tímto pravidlem máme již více než 4leté zkušenosti. U výrazně předléčených nemocných toto pravidlo nelze jednoduše používat. Postup je více individuální a cílem je stále častěji ne dosažení dobré remise, ale dlouhodobější kontrola onemocnění. I stabilizace onemocnění na více než 6 měsíců s individuálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávání, lze považovat u nemocných v druhém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejichž výsledky by vedly ke stanovení jasných pravidel léčby u pokročilých onemocnění.

9.2 Volba optimální léčby

Zde uvádíme přehled doporučených možností léčby na základě evidence based medicine. Režimy s neúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Hovoříme-li o neúčinnějších lécích, je potřeba říct, co spojuje tyto tři léky. Je to mimořádná účinnost. Thalidomid, spolu s bortezomibem a lenalidomidem mají jako jediné léky proti myelomu takovou účinnost, že i v monoterapii dosahují léčebné odpovědi asi u 1/3 nemocných významně předléčených nemocných, v kombinaci s kortikoidy pak dosahují asi 50% léčebných odpovědí a po přidání konvenčního cytostatika do trojkombinace dosahují léčebné odpovědi až u 80-100 % nepředléčených nemocných či asi 60% předléčených nemocných, a to i refrakterních na jinou dostupnou léčbu. Dlouhodobé výsledky jsou již známé a jasně pozitivní ve prospěch thalidomidu a bortezomibu v primoléčbě, v případě lenalidomidu jsou zatím dostupná pozitivní data v relapsu onemocnění. Jednotlivé klíčové citace jsou uvedeny u léků v kapitolách 9–11.

9.2.1 Volba úvodní léčby – primoléčby

● Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou thalidomid i bortezomib dostupnými a hrazenými léky v primoléčbě mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nemůže být použito proti lékařům a jeho pracovišti. Na druhou stranu je povinností lékaře udělat maximum pro naplnění doporučení.

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

- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednizone je referenčním standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek, a to na základě výsledků tří randomizovaných klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednizone je nově zjištěný vysoce účinný režim, který lze považovat za doposud neúčinnější režim (hodnoceno počtem dosažených kompletních remisí) u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikované na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Režimy výše uvedené se záměnou alkylační látky (melfalan za cyklofosfamid). Třebaže nejsou k dispozici srovnávací studie se záměnou těchto látek, režimy s cyklofosfamidem jsou podobně účinné jako režimy s melfalanem a v řadě případů jsou lépe tolerované (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Kombinované režimy s thalidomidem nebo bortezomibem, střední dávkou glukokortikoidu a případně cytostatikem, které nepoškozují kmenové hemopoetické buňky (např. an-

tracyklin, etoposid, vinkristin, cyklofosfamid...). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Kombinace nových léků s kortikoidy nebo jejich monoterapie v případě, že je oprávněné se domnívat, že kombinovanou léčbu by nemocný netoleroval (např. vstupní cytopenie...) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Kombinovaná chemoterapie bez thalidomidu a bortezomibu s dominantním postavením alkylačních cytostatiků či glukokortikoidů reprezentovaná původním standardem, tj. kombinací melfalanu s prednizone a řadou dalších kombinovaných režimů. Tato léčba dnes nesplňuje nároky na optimální tzv. zlatý standard. Volba této léčebné linie bez zařazení některého z nových léků představuje „podléčení“ nemocných a musí být řádně zdůvodněna (např. kontraindikace nových léků nebo podobně jako důvody pro volbu monoterapie) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem či glukokortikoidem jako paliativní šetrný postup vyhrazený pro nemocné s malou tolerancí, nízkým vstupním statusem performance a podobně.

9.2.2 Volba léčby relapsu či rezistentního onemocnění

● Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou thalidomid, bortezomib a lenalidomid dostupnými a hrazenými léky v relapsu mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nemůže být použito proti lékařům a jeho pracovišti. Na druhou stranu je povinností lékaře udělat maximum pro naplnění doporučení.

Obsahuje stejné možnosti jako v případě primoléčby. Nově je možné od roku 2009 použít v léčbě relapsu onemocnění lenalidomid. K dispozici tedy jsou stejné možnosti a záleží především na době od ukončení léčby do relapsu onemocnění a stavu nemocného, který režim zvolíme. Pro klinickou praxi lze zjednodušit jak níže uvedeno (A-D) s následujícím upozorněním: jde o názor expertů a doporučení. Zatímco optimální postupy pro primoléčbu jsou jasně dané, v případě relapsu onemocnění taková data neexistují. Je však zřejmé, že každý režim by měl obsahovat nový lék vždy, kdy je to možné.

- A. Rezistence na léčbu (horší léčebná odpověď než parciální remise po 4 cyklech) znamená jednoznačnou nutnost neprodlené změny režimu, je-li takový k dispozici.
- B. Relaps do 1 roku od ukončení (ne zahájení!) léčby. V tomto případě řešíme pozdní problém „překonání rezistence na léčbu“ = opakovat předchozí léčbu není vhodné, pokud existují jiné dostupné léčebné možnosti.
- C. Relaps 1-2 roky od ukončení léčby. Opakovat předchozí léčbu je možné, ale pravděpodobně je vhodnější zvolit režim jiný. Např. byl-li použit režim CTD v primoléčbě, pak režim VMP je vhodnou kombinací z pohledu prokřížení alkylační látky a kortikoidu.
- D. Relaps po delší době od ukončení léčby než 2 roky. Opakovat předchozí léčbu je možné, zvláště pokud jde o relaps po řadě let.

Pro relaps onemocnění máme k dispozici následující léčebné možnosti:

- Stejně možnosti jako pro primoléčbu.
- Lenalidomid v kombinaci s dexametazone je účinný režim v případě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Lenalidomid v kombinaci s kortikoidy a alkylační látkou či antracyklinem patří mezi vysoce účinné režimy relapsu onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

9.3 Nejdůležitější změny oproti guidelines z roku 2005 jsou následující

1. Thalidomid je zařazen a doporučen v primoléčbě všech nemocných na základě výsledků tří randomizovaných studií (úroveň doporučení Ia).
2. Bortezomib je nově od roku 2009 zařazen a doporučen v primoléčbě všech nemocných na základě výsledků jedné randomizované studie u seniorů a jedné randomizované studie u juniorů (indukční předtransplantační režim) (úroveň doporučení Ib).
3. Lenalidomid je nově od roku 2009 zařazen v léčbě relapsu onemocnění.
4. Celková dávka dexametazonu u juniorů je obecně snížena z důvodu prokázané vysoké toxicity u režimů s původní dávkou dexametazonu 480 mg na jeden cyklus. Místo dříve používaného režimu s dexametazonem 40 mg p.o. denně dny 1-4; 10-13 a 20-23 se nově doporučuje používat režim s celkovou dávkou 320 mg u juniorů a 160 mg u seniorů a to s podáním ve dny 1-4 a dny 15-18 v průběhu 28denního cyklu s využitím dávky 40 mg dexametazonu u juniorů a 20 mg u seniorů. U starších nemocných nad 75 let doporučujeme raději podávat více šetrný prednizon. Doporučené redukce dexametazonu při nežádoucích účincích jsou o 50% (buď zkrácení na den 1-2, nebo použití poloviční dávky).
5. Kombinované režimy se zařazením jednoho nového léku, glukokortikoidu a alkylační látky jsou upřednostněny oproti monoterapii vždy, když je to možné. Důvodem je vyšší léčebná účinnost.
6. Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení nejlépe kompletní léčebné odpovědi (CR) v případě primoléčby a nejméně velmi dobré parciální remise (VGPR) a dosažení nejméně VGPR u relabujících nemocných při akceptovatelné toxicitě léčby. Optimálním cílem je dosažení kompletní léčebné odpovědi, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
7. Pružnost ve výběru a především změně léčby dle účinnosti zhodnocené po 4 cyklech a nežádoucích účincích monitorovaných průběžně. Jde o univerzální model, který je použitelný nezávisle na tom, zda bude k dispozici 5 nebo 10 léčebných možností. Stručně řečeno, chceme zvláště v primoléčbě používat účinnou léčbu (dosažení nejméně VGPR) a léčbu co nejméně zatěžující (toxicita dle WHO < stupeň 3). Není-li léčba účinná nebo jsou-li závažné vedlejší účinky je třeba provést změnu léčebného režimu. Cílem není podat nemocnému za každou cenu osm doporučených cyklů léčby. Cílem je dosažení nejméně VGPR a nejlépe CR léčbou, která bude relativně dobře tolerovaná pacientem.
8. Role autologní transplantace v primoléčbě a relapsu onemocnění zůstává neměnná.
9. Dávky pro seniory jsou sníženy a mají být modulovány tak, aby režimy byly dobře tolerované. Mohou však být použité i dávky stejné jako u juniorů.
10. Nemocný není zpravidla zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou. Interferon alfa není již doporučován jako udržovací léčba. Potenciál současných režimů je dosažení velmi dobré remise onemocnění v 50-60% u seniorů a v 80-90% u juniorů. Současný stav znalosti spíše zpochybňuje význam udržovací léčby u nemocných s MM ve velmi dobré remisi onemocnění a u těchto nemocných již proto není v guideline

nes udržovací léčba doporučena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

11. Je doporučena krátkodobá, maximálně 1 rok trvající konsolidační léčba thalidomidem v dávce 100 mg denně, pokud je tolerována (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia) a je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě.
12. Podobně je možné zvážit konsolidaci 3 cykly režimu á 2-3 měsíce na bázi jednoho z nových léků (thalidomid nebo bortezomib v primoléčbě a relapsu, lenalidomid navíc v relapsu onemocnění) je-li cílem prohloubení léčebné odpovědi po indukční léčbě, například dosažení kompletní remise onemocnění.
13. Cílem je dosažení nejméně velmi dobré remise onemocnění, nejlépe pak kompletní remise (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
14. Důraz na monitoraci a profylaxi vedlejších účinků léků. Podle našich zkušeností může dobře vedená profylaktická léčba zmírnit nežádoucí účinky použitých léků. Soubor léčebných protokolů sestavených CMG a doporučený pro používání v rámci ČR proto vždy na zadní straně listu obsahuje tabulku, která je potřebná pro hodnocení toxicity daného typu léčby (stupeň 0-4 dle NCI). Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je důležité. Včasná redukce dávky v řadě případů zabrání vzniku ireverzibilní toxicity. Klíčové je vstupní posouzení stavu, protože ve vztahu k němu se nález při každé další návštěvě hodnotí.

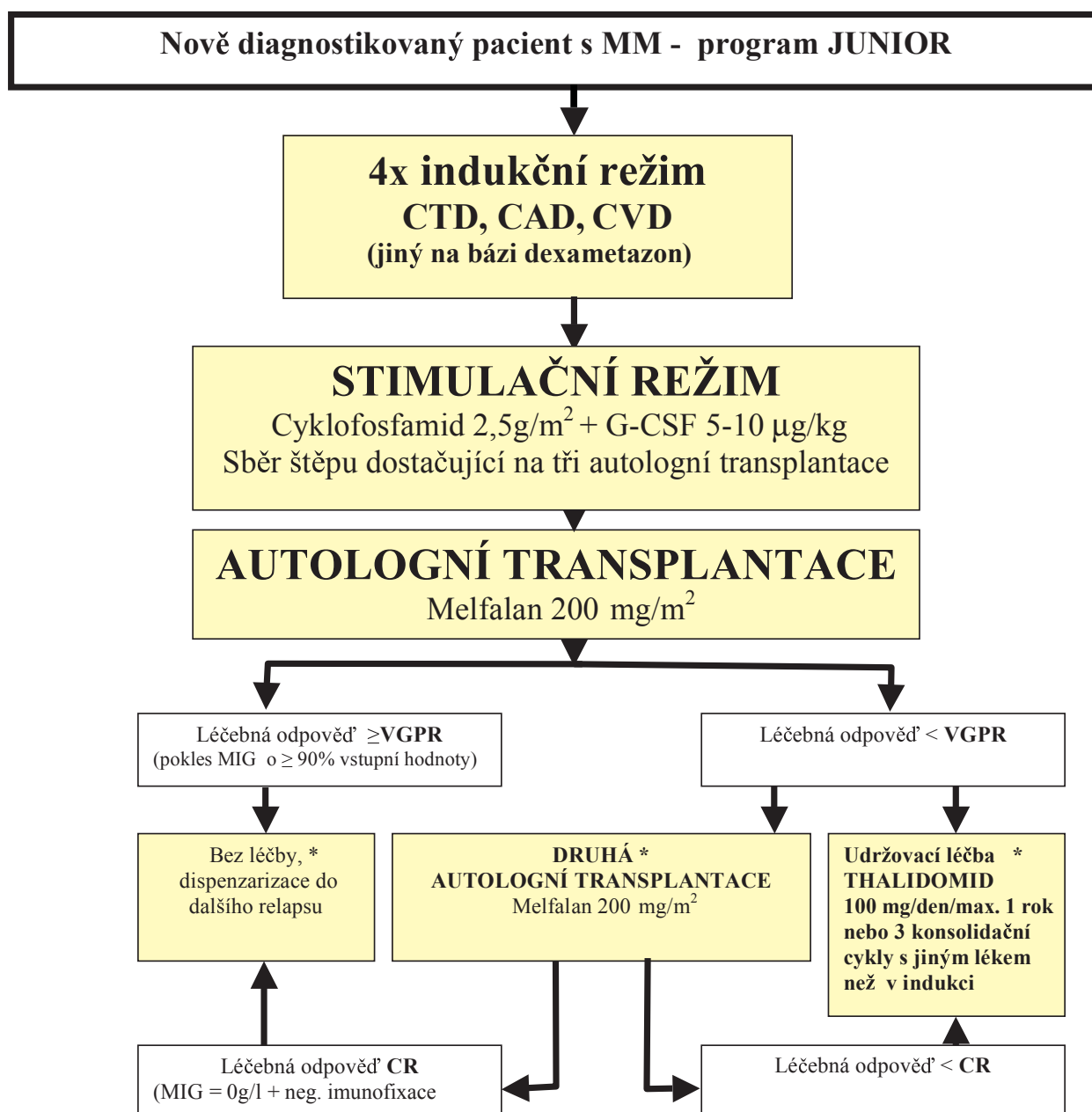
Je nutné zdůraznit, že volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkové chemoterapie). Pokud je možné zařadit pacienta do smysluplné a pro nemocného vhodné studie, může to být pro pacienta přínosem vzhledem k obvykle intenzivnějšímu léčení a současně podrobnějšímu sledování jeho nemoci, více, než je běžné při standardní léčbě. Nové léky již zásadně změnily prognózu nemocných nad 65 let, kde pozici tzv. „zlatého standardu“ pro léčbu nově diagnostikovaných onemocnění zaujal režim MPT (melfalan-prednizon-thalidomid) a nově má stejné ambice režim VMP (bortezomib-melfalan-prednizon). Je možné, že výsledky s přidáním lenalidomidu k režimu MP budou mít podobné výsledky v krátké budoucnosti. V následné fázi optimalizace jejich použití se může v průběhu 2-5 let dále zlepšit prognóza nemocných s MM. Do té doby však je nejlepší používat současný „zlatý standard“ (MPV, MPT) a maximálně možný počet nemocných zařazovat do běžících klinických studií.

Rovněž je nutné zdůraznit, že v případech pokročilých onemocnění je nutné zpravidla léčit velmi individuálně a využít možných modifikací léčebných schémat. Jestliže si na jedné straně stanovujeme vysoké cíle v primoléčbě (nejlépe CR, nejhůře VGPR), pak v případě např. páteho relapsu onemocnění je adekvátním cílem stabilní onemocnění trvající více 4-6 měsíců.

9.4 Rozhodovací algoritmy léčby a léčebné protokoly

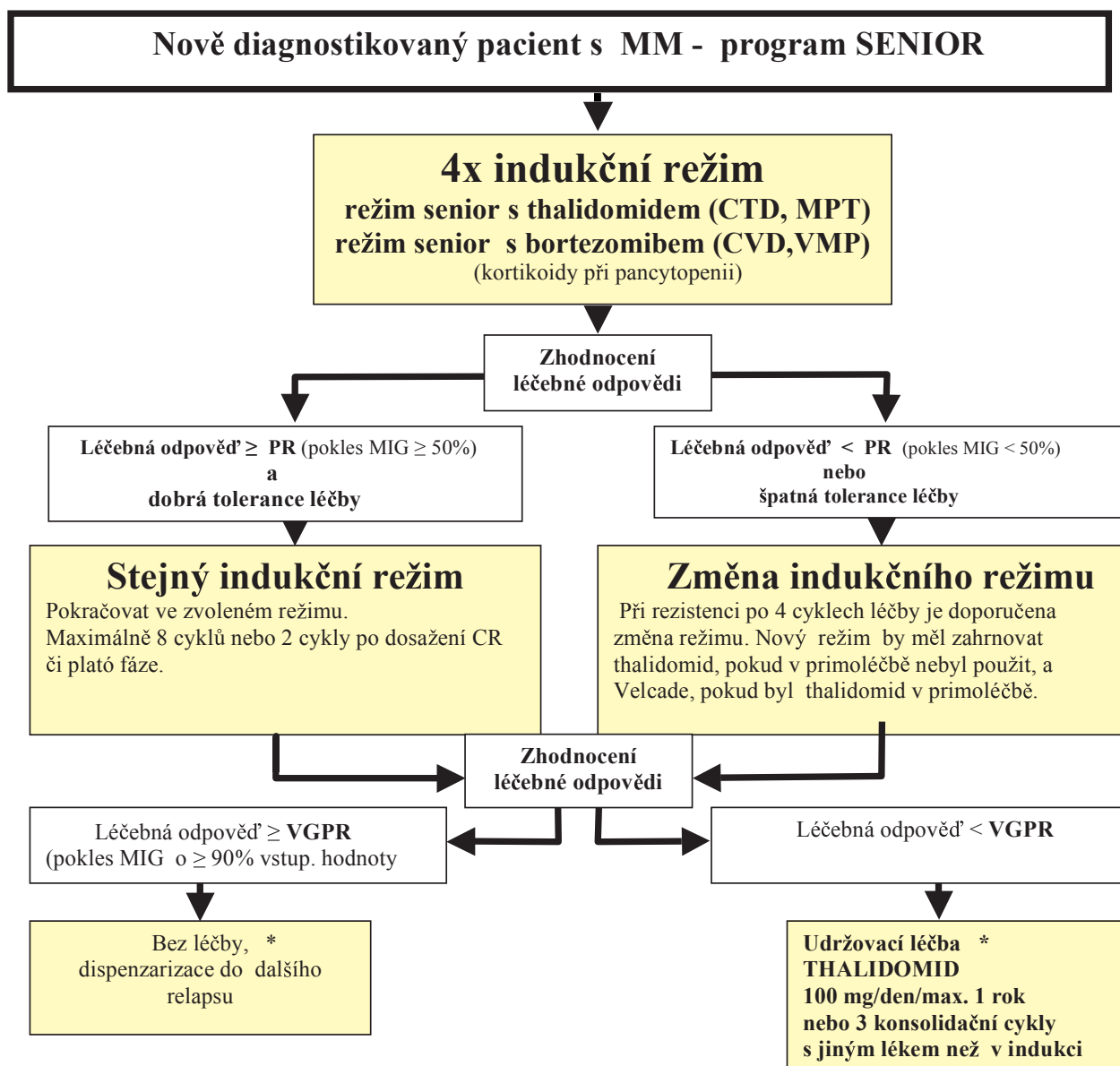
V níže uvedených tabulkách 9.1-9.4 jsou znázorněny s léčebnou strategií CMG korespondující léčebné rozhodovací algoritmy léčby. Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehled je v tab. 9.5 jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG a SMS“. Stávající platná verze a aktualizace jsou v tiskové verzi zaslány zájemci (tel. objednání +420 532 233 551; Bc. Vetešníková) nebo jsou ke stažení z www.myeloma.cz. (sekce mnohočetný myelom/guidelines/ aktuální protokoly)

Tab. 9.1 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let - primoléčba.



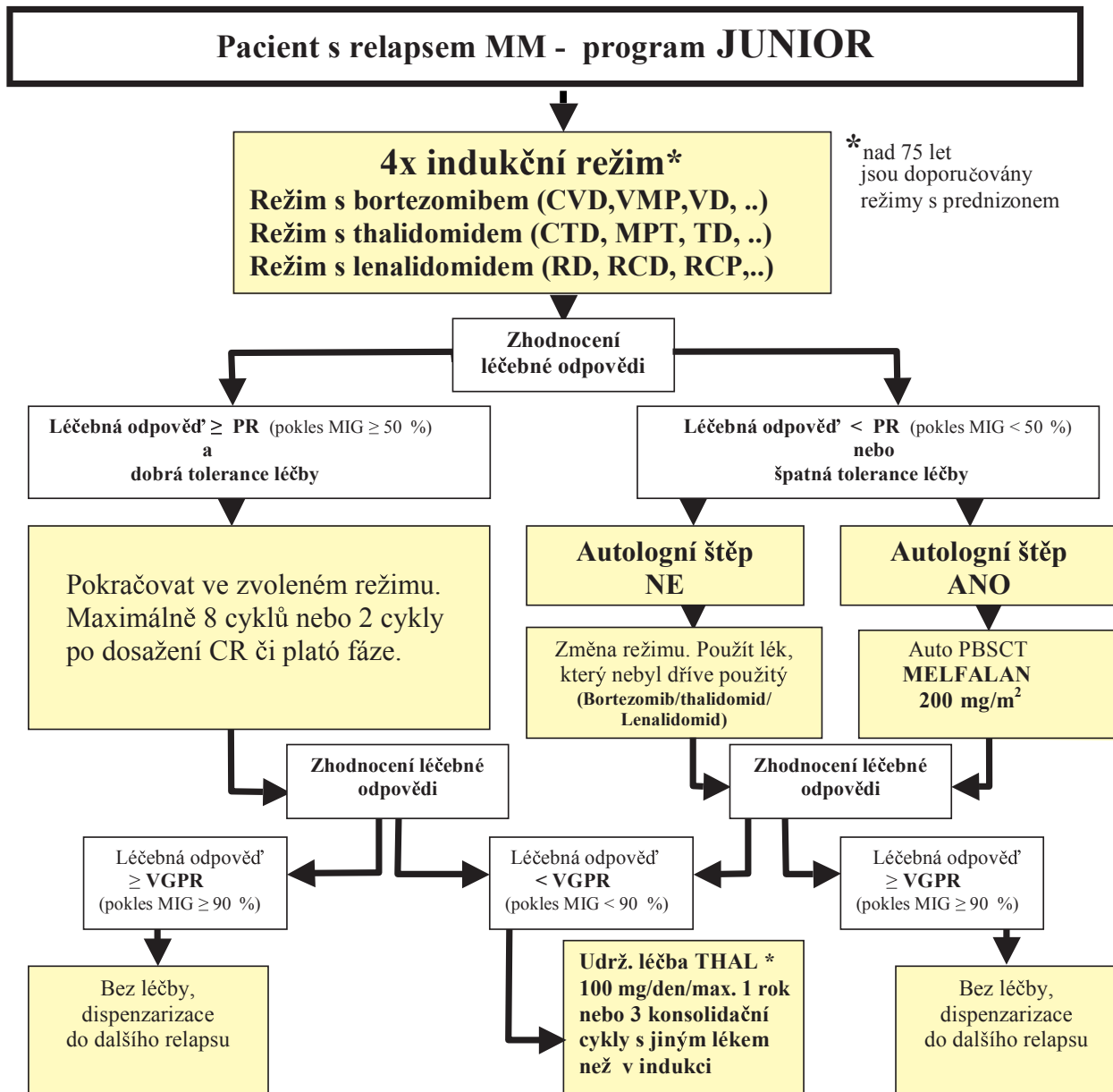
* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení kompletní remise (CR) v primoléčbě, respektive velmi dobré parciální remise v relapsu onemocnění (VGPR).

Tab. 9.2 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty nad 65 let – primoléčba.



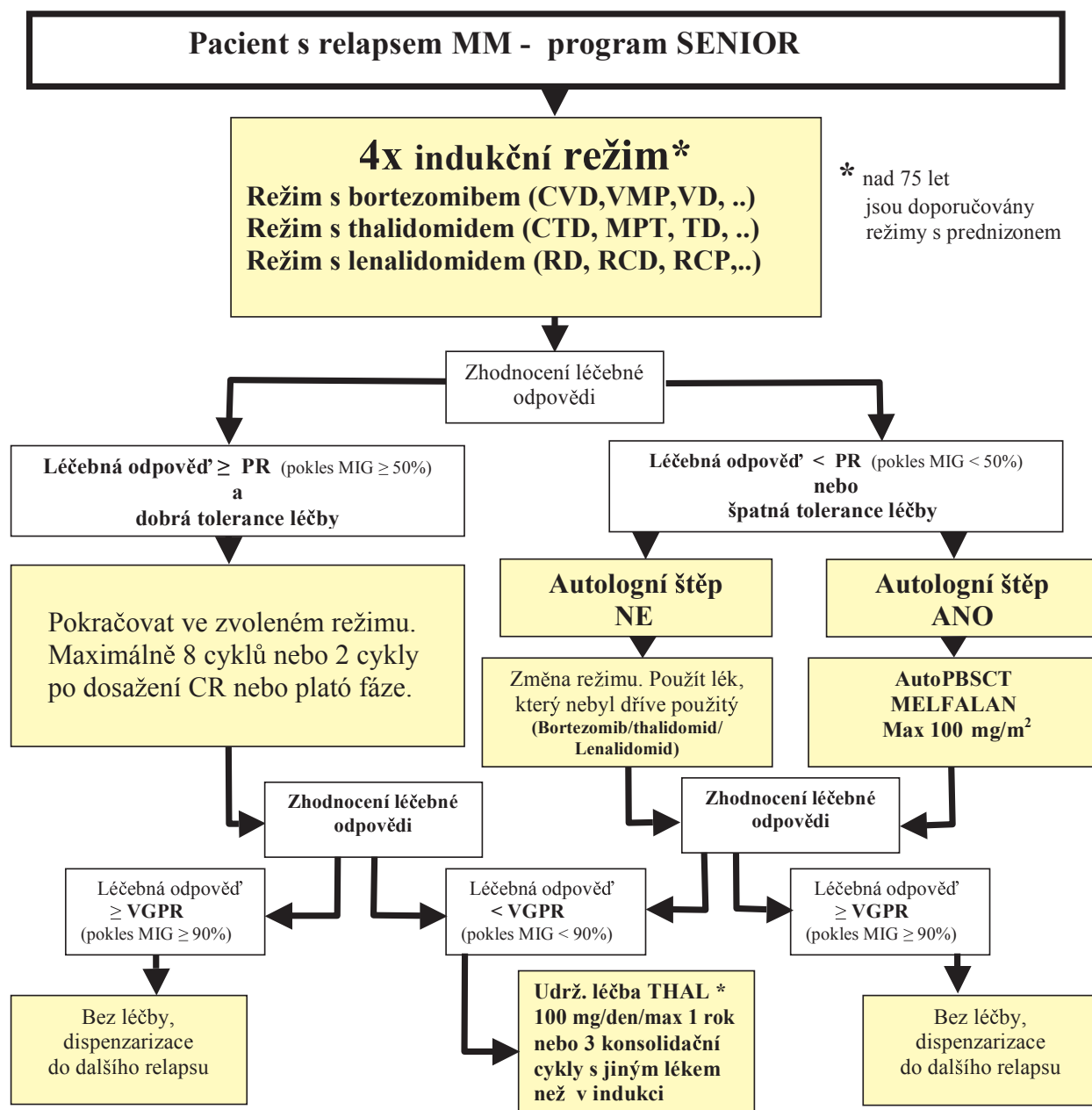
* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení kompletní remise (CR) v primoléčbě, respektive velmi dobré parciální remise v relapsu onemocnění (VGPR).

Tab. 9.3 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty do 65 let – léčba relapsu.



* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení velmi dobré parciální remise (VGPR) v relapsu onemocnění.

Tab. 9.4 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty nad 65 (75) let – léčba relapsu.



* Jak udržovací léčba thalidomidem či konsolidace jiným lékem než v indukci jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení velmi dobré parciální remise (VGPR) v relapsu onemocnění.

Tab. 9.5 Přehled doporučených léčebných režimů junior a senior.

CTD JUNIOR				CVD JUNIOR			
Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.	Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.
	625 mg/m ²	p.o.			625 mg/m ²	p.o.	
Thalidomid	200 mg/den	p.o.	kontinuálně	Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1., 4., 8., 15.
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
CTD SENIOR				CVD SENIOR			
Cyklofosfamid	50 mg		p.o. kontinuálně	Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně	Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1., 8., 15.
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.	Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.
CVD 21 (Velcade dle SPC)				MPT JUNIOR			
Cyklofosfamid	1000 mg/m ²	i.v.	den 1.	Alkeran tablety	9 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1., 4., 8., 11.	Prednison	2 mg/kg/ den	p.o.	den 1. – 4.
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 9. – 12.	Thalidomid	200 mg/den	p.o.	kontinuálně

MPT SENIOR

Alkeran tablety	6 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Prednison	2 mg/kg/ den	p.o.	den 1. – 4.
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně

VMP VISTA (dle SPC)

Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1,4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (4 cykly) den 1, 8, 22,29 (5 cyklů)
Alkeran	9 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Prednison	60 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.

VMP JUNIOR

Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1.,4.,8., 15.
Alkeran	9 mg/m ² /den	p.o.	1. – 4.
Prednison	2 mg/kg/ den	p.o.	1. – 4.

VMP SENIOR

Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1.,8., 15.
Alkeran	6 mg/m ² /den	p.o.	den 1. – 4.
Prednison	2 mg/kg/ den	p.o.	den 1. – 4.

CAD JUNIOR

Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.
	625 mg/m ²	p.o.	
Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1. – 4.
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.

CAD SENIOR

Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1. – 4.
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.

RD (dle SPC Revlimidu)

Revlimid	25 mg/ den	p.o.	den 1. – 21.
Dexametazon	40 mg /den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.

RCD JUNIOR

Revlimid	25 mg/ den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1. a 15.
	625 mg/m ²	p.o.	
Dexametazon	40 mg /den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.

RCD SENIOR

Revlimid	15 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1. – 4. a 15. – 18.

RCP JUNIOR

Revlimid	25 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.

RCP SENIOR

Revlimid	15 mg/den	p.o.	den 1. – 21.
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Prednison	2 mg/kg/den	p.o.	den 1. – 4.

BDD JUNIOR (bez nebo s doxorubicinem vhodný u akutního renálního selhání)

Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus	den 1.,4.,8., 11.
Doxorubicin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1.,4.,8., 11.
Dexametazon	40 mg	i.v.	den 1.,4.,8., 11.

Všechny cykly mají režim á 28 dnů pokud není uvedeno jinak.

9.5 Literatura

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhala A, Romdhane NB, El Omri H, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsaëri M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, and Abdeladhim AB, on behalf of the Tunisian Multiple Myeloma Study Group. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*, Feb 2008; 111: 1805 - 1810.

- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T: Inter-Group Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2006 Nov 15;108(10):3289-94.
- Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Shaughnessy JD, Jagannath S, Bolejack V, Gurley J, Hoering A, Vesole D, Desikan R, Siegel D, Mehta J, Singhal S, Munshi NC, Dhodapkar M, Jenkins B, Attal M, Harousseau JL, Crowley J.: Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2006 Oct;135(2):158-64.
- Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, Voillat L, Dorvaux V, Hulin C, Lepeu G, Harousseau JL, Eschard JP, Ferrant A, Blanc M, Maloisel F, Orfeuvre H, Rossi JF, Azaës I, Monconduit M, Collet P, Anglaret B, Yakoub-Agha I, Wetterwald M, Eghbali H, Vekemans MC, Maisonneuve H, Troncy J, Grosbois B, Doyen C, Thyss A, Jaubert J, Casassus P., Thielemans B., Bataille, R.; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. 2006 Feb 15;107(4):1292-8.
- Hajek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patients after Autologous Transplantation. *Blood*, 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (Abstr. 531).
- Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hulin C, Facon T, Webb I, and Moreau P: VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood*, 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
- Krejci M, Buchler T, Hajek R, Svobodnik A, Krivanova A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlicek J.: Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*, 2005 Jan;35(2):159-64.
- Ladetto M, Pagliano G, Avonto I, Santo L, Ferrero S, Cavallo F, Astolfi M, Pregno P, Crippa C, Liberati AM, Callea V, De Rosa L, Falcone A, Grasso M, Drandi D, Boccadoro M, and Palubo A: Consolidation with Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone Induces Molecular Remissions in Autografted Multiple Myeloma Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 530.
- Palumbo A, Cavallo F, Pagliano G, Santo L et al: Early consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone in MM patients in CR or VGPR following autologous transplantation induced molecular remissions. *Haematologica*, 2008; 93(Suppl.1): p.76 (Abstr.0190).
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, Abonour R, Siegel D, and Greipp P: A Randomized Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone (RD) Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 74.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- Spencer A, Prince M, Roberts AW, Bradstock KF, and Prosser IW:

- First Analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) Trial of Thalidomide and Alternate Day Prednisolone Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Patients with Multiple Myeloma (ALLG MM6). *Blood*, 2006; 108: 58 (abstrakt).
13. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M: Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*, 2007;92(10):1399-406.
14. Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giralt S, and Alexanian R: Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006; 108: 403.

10. LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Léčebná strategie a doporučené režimy jsou uvedeny v kapitole 9. Zde uvádíme přehled používaných léků. Režimy s účinnými léky jsou upřednostněny, neboť jsou mimořádně účinné. Thalidomid, bortezomib a lenalidomid mají jako jediné léky proti myelomu takovou účinnost, že i v monoterapii dosahují léčebné odpovědi asi u 1/3 významně předléčených nemocných, v kombinaci s kortikoidy pak dosahují asi 50% léčebných odpovědí a po přidání konvenčního cytostatika do trojkominace dosahují léčebné odpovědi až u 80-100 % nepředléčených nemocných či asi 60% předléčených nemocných. A to i u nemocných refrakterních na jinou dostupnou léčbu. Dlouhodobé výsledky jsou již známé a jasně pozitivní ve prospěch thalidomidu a bortezomibu v primoléčbě, v případě lenalidomidu jsou zatím dostupná pozitivní data v relapsu onemocnění. Dostupné analýzy ze světa i naše vlastní v ČR potvrzují zásadní prodloužení dlouhodobého přežití (Kumar, 2008, Krejčí, 2008). Velmi zdůrazňovaná jsou profylaktická opatření, postupy redukce léků.

V textu této kapitoly jsou podrobněji popsány účinné léky u mnohočetného myelomu, tři neúčinnější z nich ve větším rozsahu. Naopak starším lékům, které mají být použity jen výjimečně u nemocných s kontraindikací léků účinných, je věnováno jen limitované místo.

10.1 Thalidomid

Prvním zástupcem skupiny účinných léků pro léčbu mnohočetného myelomu je thalidomid. Thalidomid je teratogenní lék. Za objevem účinku thalidomidu na MM stojí kolektiv pracovníků Arkansaské univerzity v čele s prof. Barlogiem a zejména pak dr. Singhal, která publikovala první práci na toto téma (Singhal, 1999). Průlomem v jeho klinickém použití bylo náhodné zjištění výrazného účinku u nemocného s mnohočetným myelomem, kterému byl podán jako lék tlumící reakci štetu proti hostiteli. To se odehrálo v roce 1996 a od té doby desítky malých i velkých klinických studií potvrdily jeho mimořádný účinek u nemocných s mnohočetným myelomem (Barlogie, 2001, Hájek, 2005). Thalidomid je derivát kyseliny glutamové. Jeho mechanismus účinku není doposud plně vysvětlen a je téměř jisté, že na celkovém efektu se podílí hned několik různých zásahů na úrovni nádorové buňky a jejího okolí (Davies, 2001). Výsledným efektem thalidomidu a obecně imunomodulačních látek tedy může být kombinace přímého i nepřímého inhibičního efektu na růst myelomových buněk (Hájek, 2005). V České republice se používal thalidomid darovaný firmou Grünenthal od roku 2000 u vybraných nemocných s relabujícím MM. Od roku 2004 byl dovážen a hrazen v rámci Specifického léčebného programu. Od roku 2007, kdy byl registrován v EU, je plně hrazen v primoléčbě nemocných s MM. Ve Slovenské republice je lék dostupný pro léčbu relapsu onemocnění od roku 2006 a rovněž od roku 2007 je hrazen v primoléčbě.

10.1.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Thalidomid je dnes u mnohočetného myelomu používán v řadě různých léčebných režimů v rámci indukční, konsolidační i udržovací léčby, a to v léčbě relabujících nemocných i v primoléčbě. Původní startovací dávky 400-800 mg byly rychle přehodnoceny, neboť toxicita (neuropatie, spavost a zácpa) byla extrémní (Singhal, 1999). I malé dávky 50-100 mg mají u jisté podskupiny nemocných významnou léčebnou účinnost (Maignan, 2007). Velké množství provedených klinických studií u relabujících nemocných lze shrnout následovně - dle citované souhrnné práce: na konci minulého století byla prokázána schopnost thalidomidu docílit léčebné odezvy nejméně u 30 % relabujících nebo primárně rezistentních forem mnohočetného myelomu, vyšší počet léčebných odpovědí (50-70 %) byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (Hájek, 2005). V jedné z nejstarších klinických studií se známými dlouhodobými výsledky léčby bylo ve fázi II hodnoceno celkem 169 pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním, kteří byli léčeni thalidomidem bez kombinace s jinými léky žilo po 5 letech sledování 48 % ze 79 nemocných bez cytogenetických abnormalit a jen 7 % z nemocných se vstupně přítomnou cytogenetickou abnormalitou, přičemž nejhůře se vedlo nemocným s delecí chromozomu 13 a hypodiploiditou (Barlogie, 2001 a 2003). I jiné studie následně prokázaly, že thalidomid nepřekonává negativní prognostický význam delece chromozomu 13 (Attal, 2005).

Dnes se thalidomid používá především v kombinovaných režimech, které patří mezi standardní postupy současnosti u nově diagnostikovaných nemocných s MM. U juniorů, nemocných indikovaných k autologní transplantaci, vedlo retrospektivní srovnání indukčních předtransplantačních režimů 4x VAD a 4x TD italských autorů (Cavo, 2005) k přesvědčivějším výsledkům skupiny TD (celková léčebná odpověď 76% vs. 52% vždy u 100 pacientů). Podobně dopadlo srovnání TAD vs. VAD ve stejné indikaci v randomizované studii HOVON 50/GMMG-HD3, ve které celková léčebná odpověď byla po 4x TAD 80% a po 4x VAD 63%. Tyto výsledky se navíc promítly i do lepší léčebné odpovědi po provedení autologní transplantace (Lokhorst, 2005). V rámci obou těchto studií byla potvrzena možnost následného sběru dostatečného počtu kmenových buněk nejméně pro dvě autologní transplantace po podání thalidomidu. Režim obsahující thalidomid (v našich guidelines doporučený režim CTD) je tedy vhodnějším režimem v primoléčbě pro nemocné s plánovanou autologní transplantací. Ještě pozitivnější jsou výsledky pro seniory. K dispozici jsou kompletní výsledky tří a částečné dvou, tedy celkem pěti velkých randomizovaných klinických studií, které potvrdily zásadní přínos přidání thalidomidu k původnímu standardu léčby, kombinaci melfalanu s prednisonem (Palumbo, 2007, Facon, 2007, Hulin, 2008, Waage, 2007, Wijermans, 2008). Kromě jasně a statisticky významně lepší celkové léčebné odpovědi (ORR) a prodloužení doby do relapsu onemocnění u čtyř klinických studií byl pozorován i vliv na celkové přežití ve dvou francouzských studiích (IFM 99-06 a IFM 01-01). Kromě toho ve francouzské studii IFM 99-06, dosáhl režim MPT (Melfalan + Prednison + Thalidomid) lepších výsledků nejen oproti standardnímu režimu MP (PFS 17,8 vs. 27,5 měsíce), ale i oproti režimu s využitím 2x 100 mg/m² melfalanu s podporou periferních kmenových buněk (PFS 27,5 vs. 19,9 měsíce; p<0,0001) (Facon, 2007). Tyto klinické studie potvrdily, co zařazení thalidomidu do léčebných schémat od konce minulého století jasně naznačovalo. Po 20 letech máme k dispozici zásadně lepší režim než kombinace MP i pro seniory. Přehled provedených randomizovaných klinických studií (MPT vs. MP) včetně detailů o použitých dávkách léků, počtu cyklů jsou uvedeny v tabulce 10.1.

Je to dílem důležité pro naše rozhodnutí používat u účinných léků maximálně 8 cyklů, dokud jasně nebude prokázáno, že více

nebo méně je lépe. Je jisté, že nejde o „dogma“ a například u nemocných stále s pozvolným poklesem paraproteinu lze pokračovat v léčbě dále, je-li pro nemocného akceptovatelná. Je potřeba také zdůraznit, že příliš intenzivní nebo nesprávné používání kombinace léků a jejich dávek mohou být pro seniory příliš velkou zátěží. Toxicita režimu pak negativně ovlivní celkové výsledky. Příkladem je randomizovaná klinická studie srovnávající režim MP oproti režimu thalidomid dexametazon (TD). Ve studii bylo sice dosaženo lepší léčebné odpovědi pomocí režimu s thalidomidem (ORR 69% vs. 50%), ale kombinace thalidomidu s velmi silným glukokortikoidem vedla k vysoké toxicitě zvláště u starších věkových skupin. To mělo negativní dopad na dobu do relapsu a celkové přežití v rameni TD, takže celkové výsledky režimu TD byly horší než standardně používaného režimu MP (Ludwig, 2008). Velmi podobně se choval vysokodávkový dexametazon v kombinaci s lenalidomidem (Rajkumar, 2007), a proto jsou v kombinaci s lenalidomidem doporučované nízké dávky dexametazonu. Z pohledu námi doporučovaných režimů jsou také důležité údaje o využití režimu CTD junior a senior v indukční léčbě ve srovnání s režimem CVAD u juniorů nebo režimem MP u seniorů. První dlouhodobá data byla prezentovaná britskými kolegy na ASH 2008 a následně IMWG 2009 ve Washingtonu, DC. Režim CTD senior je, podobně jako MPT režim, jednoznačně účinnější než režim MP. Dosažené léčebné odpovědi byly významně procentuálně vyšší pro režim CTD senior (46,1% (124/269) vs. 83,1% (211/254) včetně možného dosažení CR (4,1% vs. 21,3%). Toxicita režimu je přiměřená. Doposud jsou dlouhodobé intervaly (PFS a OS) podobné. Podobně pomocí indukčního režimu CTD junior lze dosáhnout lepší léčebné odpovědi před transplantací než režimem CVAD (81,6% vs. 91,4%; $p=0,0001$) včetně vyššího počtu CR (14% vs. 20,8%). I toxicita režimu CTD byla nižší, respektive byl nižší počet časných úmrtí (4,1% vs. 2,2%). Dosažené výsledky po provedení transplantace byly rovněž lepší v rameni nemocných s indukčním režimem CTD (ORR 98% vs. 93,4%; CR 65,4% vs. 48%). Dosažení CR nezávisle na daném režimu přitom jasně identifikovalo nemocné s lepší prognózou. Interval PFS má trend ke zlepšení v rameni s CTD režimem. Předběžný medián celkového přežití je 6,5 roku (Morgan, 2008 a 2009).

Naše zkušenosti s režimem CTD jsou pozitivní a byly opakovaně prezentované (Zemanová, 2005). Poslední výsledky jsme analyzovali v roce 2008 u 126 nemocných rebujících nemocných s MM s dobou sledování 22 měsíců. Celková léčebná odpověď byla 71,6% včetně 15,6% CR a 4,6% VGPR. Očekávaný počet nemocných (27,5%) nedosáhl dostatečné léčebné odpovědi – PR. Medián intervalu TTP byl 15 měsíců, OS od zahájení léčby CTD režimem 31,5 měsíce a DOR 15,2 měsíce, přičemž nebyly pozorované rozdíly u všech intervalů mezi režimy senior a junior (Zemanová, 2008).

10.1.2 Vedlejší účinky a tolerance thalidomidu

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

Souhrnná tabulka 10.3 uvádí srovnání nežádoucích účinků tří účinných léků v léčbě mnohočetného myelomu. Mezi časté, léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří: senzo-

motorická polyneuropatie, tromboembolismus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergický exantém.

Nejdůležitějšími z nich je senzomotorická polyneuropatie, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalidomidu. Neexistuje prevence a jediným správným krokem je velmi včasné zastavení léčby. Redukční kroky jsou možné, ale v řadě případů se jen zpomalí zhoršování neuropatie. Pro thalidomidovou neuropatii je charakteristické, že její reverzibilita je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době. Druhým nejvýznamnějším rizikem použití thalidomidu je zvýšená četnost tromboembolických komplikací, zejména při použití kombinovaných režimů. Existuje proto doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci, nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu (viz kapitola 19). Dalším nepříjemným vedlejším účinkem je zácpa. Především u starších nemocných a nemocných užívajících analgetika s podobným vedlejším účinkem může při nepozornosti vzniknout až ileózní stav. Preventivní upozornění na vhodná dietická opatření a profylaktické podávání laxativ (např. Lactulosa 1 lžice denně) jsou přiměřená opatření. Výměna léků tlumících bolest za analgetikum bez vedlejšího účinku zácpy je někdy nutností a dalším vhodným opatřením (Hájek, 2005). Méně závažné nežádoucí účinky – třes, suchá kůže a sliznice, spavost – se při nižších dávkách vyskytují ojediněle a dobře reagují na snížení dávky. Ojediněle se rovněž vyskytuje alergická reakce v podobě generalizovaného zarudnutí kůže. Hematologická toxicita je minimální, léčbu zpravidla provází jen nekomplikovaná neutropenie a výjimečně trombocytopenie (Hájek, 2005). Na rozdíl od lenalidomidu není neutropenie následovaná významným zvýšením četnosti infekčních komplikací. Běžná profylaktická opatření jsou zpravidla dostatečná.

10.1.4 Dávkování thalidomidu

Minimální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální (Durie, 2002, Maisnar, 2007). Dle SPC thalidomidu firmy Celgene (jediný registrovaný thalidomid v EU) je doporučena obvyklá vstupní dávka 200mg denně. V našich doporučeních je obvyklou startovací dávkou je 200mg v monoterapii a 100-200 mg v kombinovaných režimech pro indukční léčbu (dle individuálního stavu nemocného) a 100 mg pro udržovací léčbu (Hájek, 2005). Redukce na 100-200 mg byla provedena z důvodu toxicity thalidomidu na základě rozborů výsledků randomizovaných studií. Například jen asi 1/3 nemocných snese udržovací dávku 100 mg po dobu jednoho roku. Najít optimální dávku je úkolem klinické studie Optimum (srovnává 100 mg, 200 mg a 400 mg thalidomidu v monoterapii), která již byla ukončena, a čeká se na zveřejnění výsledků. Snížení dávky thalidomidu na 100-200 mg vedlo především k výrazné redukci nežádoucích účinků, které mohou být závažné.

Souhrnem, lék je používán perorálně v běžné dávce 100 až 200 mg denně večer před spaním. Dávka thalidomidu může být dále upravena při nutnosti redukce na 100% dávky obden nebo 50% dávky denně (není jasné, co je lepší). I když je zřejmé, že rychlost a hloubka léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, i minimální dávky (25-50 mg) mohou být u určitých nemocných velmi účinné.

10.1.5 Doporučení pro léčbu thalidomidem

- **Thalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosamid) a glukokortikoidu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Optimální dávka není stanovena. Dle SPC thalidomidu je doporučeno vstupně obvykle 200 mg denně. V našich doporučeních je navrženo v kombinovaných režimech používat thalidomid v běžné dávce 100-200 mg denně dle**

Tab. 10.1

Přehled randomizovaných klinických studií v primoléčbě s thalidomidem nebo bortezomibem oproti melfalanu s prednizonem.

	GIMEMA ¹	IFM 99-06 ²	IFM 01-01 ³	Nordic ⁴	HOVON ⁵	VISTA ⁶
Ramena studie	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPT	MP vs. MPV
Počet pacientů	331	447 (3 ramena)	232	357	301	682
Věk pacientů			medián 78,5 let	průměr 75 let	medián 72 let	
Melfalan	4 mg/m ² den 1-7	0,25 mg/kg den 1-4	0,20 mg/kg days 1-4	0,25 mg/kg den 1-4	0,25 mg/kg den 1-5	9 mg/m ² den 1-4
Prednison	40 mg/m ² den 1-7	2 mg/kg den 1-4	2 mg/kg den 1-4	100 mg den 1-5	2 mg/kg den 1-4	60 mg/m ² den 1-4
Thalidomid (Bortezomib)	100 mg/den	max 400 mg/den	100 mg/den	200-400 mg/den	200 mg/den*	1,3 mg/m ² 1,4,8,11,22,25, 29, 32 (cyklus 1-4) a den 1,8, 15,22, 29 (cyklus 5-9)
Interval mezi cykly	4 týdny	6 týdnů	6 týdnů	6 týdnů	4 týdnů	6 týdnů
Počet cyklů	6	12	12	až do plató	až do plató	9
ORR% (CR+PR)	48 vs. 76	35 vs. 76	31 vs. 62	28 vs. 42	47 vs. 63	35 vs. 71
CR+VGPR (%)	12 vs. 37	7 vs. 47	7 vs. 29	6 vs. 15	9 vs. 29	10 vs. 45
CR (%)			1 vs. 7	3 vs. 6 **	1 vs 1	5 vs. 35
Doba do relapsu/ progrese (PFS/ TTP) (měsíce)	14,5 vs. 21,8 medián p= 0,004	17,8 vs. 27,5 medián p<0,0001	19,0 vs. 24,1 medián p= 0,001	14,0 vs. 16,0 (PFS; ns.) 18,0 vs. 20,0 (TTP; p=<0,05)	MP=MPT (PFS; p= ns.) MP<MPT (EFS; p<0,001)	16,6 vs. 24,0 p<0,000001
Celkové přežití (měsíce)	47,6 vs. 45,0 medián p=0,79	33,2 vs. 51,6 medián p<0,001	27,7 vs. 45,3 medián p= 0,03	29,0 vs. 33,0 medián p= ns.	MP = MPT p= ns.	nedosažen medián p<0,0078
Doba sledování	38,1 měsíce	51,5 měsíců	24,0 měsíců	36,0 měsíců	-	16,8

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

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

individuálního stavu nemocného večer před spaním v indukční léčbě a 100 mg v léčbě udržovací. Dávka thalidomidu může být dále upravena při nutnosti redukce na 100% dávky obden nebo 50% dávky denně. I když je zjevné, že rychlost a hloubka léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, i minimální dávky (25-50 mg) mohou být u určitých nemocných velmi účinné (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Tolerance je rovněž jiná dle stavu předléčivosti a tomu musí být upraveno dávkování thalidomidu v průběhu léčby.
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití léku večer před spaním (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časné redukce dávky a časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby existující jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program.
- Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže zatím není optimální počet cyklů ujasněn (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

10.2 Bortezomib

Druhým mimořádně účinným lékem, který máme v současné době v České republice a Slovenské republice k dispozici, je bortezomib. K jeho urychlenému schválení pro léčbu mnohočetného myelomu prostřednictvím FDA a EMEA vedly výborné výsledky studií fáze II. a III. Jeho mimořádnost v klinické praxi

je dána největším počtem dosažených kompletních remisí, velmi rychlým nástupem účinku a druhotně zjištěným profylaktickým účinkem proti trombembolické nemoci (Špička, 2005).

Bortezomib, inhibitor proteosomu, má jedinečný mechanismus účinku, který je zprostředkován inhibicí proteasomu. Multienzymový komplex proteosomu má spolu s ubikvitinem klíčovou úlohu při degradaci proteinů. Proteasomální degradace hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky, a podílí se tedy na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuněčné komunikaci, pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybně translatované či nesprávně sestavené proteiny. Následně inhibuje transkripční nukleární faktor kappa B (NF-kappaB), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání je proti apoptotickým mechanismům (*Mitsiades, 2002*). Významný antiproliferační a cytotoxický účinek bortezomibu byl prokázán u celé řady nádorových linií (*Adams, 1999*). Inhibice proteasomu bortezomibem je závislá na dávce. Doporučená dávka, která vzešla z klinických studií fáze I a II, je 1,3 mg/m² tělesného povrchu. Při podání této dávky je proteasomální enzymatická aktivita inhibována asi ze 65% (*Aghajanian, 2002*).

V České republice se začal používat bortezomib od roku 2005 u vybraných nemocných s relabujícím MM. Bortezomib (Velcade; Janssen-Cilag) byl v roce 2006 registrován v České republice pro léčbu relapsu onemocnění a v roce 2008 registrován pro primoléčbu. Ve Slovenské republice je primoléčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednizonem registrovaná od roku 2008 a hrazená od 1. 4. 2009.

10.2.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Významné jsou klinické studie fáze II – SUMMIT a CREST, ve kterých byla účinnost monoterapie bortezomibu ověřena u nemocných s relabujícím či refrakterním MM. Ve studii SUM-

MIT byla pozorovaná nezvyklá rychlost léčebného účinku (medián 38 dnů; rozpětí 30-127) s dosažením léčebné odpovědi (dle EBMT - CR+PR) ve 23% případů (4% CR; 6% near-CR (jen pozitivní imunofixace); PR 18%; MR 7%)(Richardson, 2003). Medián doby do progresu u 67 nemocných s léčebnou odpovědí byl 12 měsíců, pro celý soubor 7 měsíců. Celkové přežití nemocných bylo 16 měsíců. Přidání dexametazonu k bortezomibu u nereagujících nemocných bylo účinné u 18% nemocných (Richardson, 2003, Jagannath, 2006). Studie CREST testovala u 54 nemocných v prvním relapsu optimální dávku (1,0 mg/m² nebo 1,3 mg/m²). Vyšší dávka byla účinnější (léčebná odpověď 50% vs. 33%) (Jagannath, 2005).

Nejdůležitější studií u relabujících nemocných byla **randomizovaná klinická studie fáze III APEX** srovnávající bortezomib s dexametazonem u relabujících nemocných s MM (Richardson, 2005). Do studie bylo zařazeno 669 nemocných v prvním relapsu MM. Již při sledování 8,3 měsíců (medián) bylo možné konstatovat, že bortezomib byl významně účinnější než dexametazon, což se projevilo lepší léčebnou odpovědí (38% vs. 18%; p=0,0001), vyšším počtem CR (CR a nCR 13% vs. 2%) a jednoznačně lepším jednoletým přežitím (80% vs. 66%; p=0,0005). Následně byla proto studie z etických důvodů přerušena (Richardson, 2005). V aktualizované analýze (Richardson, 2007) se ORR zvýšil na 43% (16% CR + nCR, 27% PR). Bortezomib dosahoval lepší výsledky při použití v prvním relapsu v porovnání s použitím v pozdějších relapsech – ORR 51% vs 37% (Richardson, 2006). Z následné analýzy vyplynulo, že dosažení CR je klíčový marker pro dlouhodobý přínos z léčby bortezomibem. Třebaže doba do relapsu byla podobná, medián TFI (Treatment-free interval) byl značně prodloužen u skupiny s CR oproti skupině s VGPR/PR (24,1 vs. 6,9/6,4 měsíce), podobně platilo pro TTAT (time to another treatment) – 27,1 vs 13,6 měsíce (Niesvizky, 2008).

U relabujících nemocných s MM bylo zkoušeno velké množství klinických studií fáze II s použitím bortezomibu v kombinacích s jinými léky, včetně dexametazonu a prednizonu, melifalanu, doxorubicinu, vinkristinu, thalidomidu a dalších. Lze říci, že kombinované režimy vykazovaly zásadně vyšší počet léčebných odpovědí oproti monoterapii bortezomibem, včetně vysokého počtu kompletních remisí (11-25%) srovnatelných jen s léčebnou odpovědí po vysokodávkované léčbě melifalanem s podporou autologního štěpu. Jejich popis je nad rámec guidelines. Doporučené režimy VMP, CVD, BDD pro renální poškození, režim bez kortikoidů (liposomální doxorubicin s bortezomibem) vhodný pro diabetiky byly odzkoušeny přímo na hlavních pracovištích CMG a jsou uvedeny v kapitole 9. Je jasné, že existuje synergie mezi glukokortikoidy a bortezomibem a nejméně aditivní, ale i synergický efekt s řadou dalších léků, konvečních cytostatik. Z klinických studií u relabujících nemocných byla analyzována i řada dalších důležitých údajů. Léčebná odpověď byla nezávislá na typu předchozí léčby (Richardson, 2003), ale také nezávislá na standardních známých prognostických faktorech včetně delece chromozomu 13 (Jagannath, 2007).

Klíčovou klinickou studií pro registraci léku v primoléčbě byla **klinická randomizovaná studie fáze III VISTA**, ve které byl režim MP porovnán s režimem Velcade- MP (VMP). Výsledky studie jsou výše uvedeny v tabulce 10.1. Lze jednoznačně potvrdit, že režim VMP zásadně zvýšil počet celkových léčebných odpovědí (ORR 35% vs. 71%) a především kompletních remisí (4% vs. 30%). Čas do první léčebné odpovědi byl 4,2 vs. 1,4 měsíce a medián DOR 13,1 vs. 19,9 měsíce, přičemž u nemocných s CR byl rozdíl ještě významnější (12,8 vs. 24 měsíce). Tato mimořádná účinnost se přenesla do jednoznačně lepších dlouhodobých výsledků. Jak interval TTP (16,6

vs. 24,4 měsíce) tak OS byly jednoznačně lepší v rameni VMP (San Miguel, 2008). Podle aktualizovaných analýz při době sledování 25,9 měsíce nebyl medián OS dosažen a 3leté OS byl v rameni VMP významně lepší (72% vs. 59%; p = 0,0032). Statisticky významné rozdíly byly dosaženy i u ostatních dlouhodobých parametrů (TNT: 28,1 vs. 19,2 měsíce, p < 0,000001; TFI 16,6 vs. 8,4 měsíce, p < 0,000001) (San Miguel, 2008). Další analýza studie VISTA potvrdila význam dosažení CR jako pozitivního prognostického faktoru pro přežití. Všechny parametry (TTP, p = 0,004, TNT, p = 0,014 a TFI, p = 0,004) byly významně delší u nemocných s CR v porovnání s PR (Harrousseau, 2008).

Velký význam má bortezomib při renálním selhání z důvodu myelomu. Účinnost bortezomibu byla analyzována u nemocných s renální insuficiencí v různých kombinovaných režimech. V subanalýze studie VISTA (Dimopoulos, 2008) byl režim VMP více účinný než režim MP u nemocných s MM neléčených vstupně s renální insuficiencí ve všech důležitých parametrech (ORR, CR, medián TTP a DOR. Reverzibilita renálního poškození byla v VMP ramenu 44% versus 34% v ramenu MP. Bezpečnost a účinnost bortezomibu v monoterapii nebo v kombinovaných režimech byla analyzována i u nemocných vyžadujících dialýzu. ORR byl 75%, CR + nCR – 30% (Chanan Khan, 2007). Je zásadní, že farmakokinetika bortezomibu není u nemocných s renálním selháním ovlivněna (CrCL > 20 ml/min/1,73 m²) a nemocní tak mohou dostat plnou protinádorovou dávku bortezomibu. Rovněž bylo zjištěno, že nemocní s renálním poškozením měli z léčby zásadní přínos bez vzniku neočekávané toxicity a dávka bortezomibu nemusela být redukována (Jagannath, 2005, San Miguel, 2008).

V průběhu prvních studií s podáním bortezomibu v primoléčbě před sběrem autologních periferních kmenových krvetvorných buněk bylo sklizené dostatečné množství CD34+ buněk a následně přihojení štěpu bylo rovněž bezproblémové. Na základě krátkodobých zkušeností lze tedy předpokládat, že bortezomib pravděpodobně nepoškozuje kmenové krvetvorné buňky a může být použit v indukčních režimech před autologní transplantací. Je však také jisté, že při použití režimu na bázi bortezomibu není dosaženo tak velkého sběru buněk jako při použití režimu starších (VAD, CAD). Při plánování sběru štěpu pro více transplantací je vhodné použít intenzivnější stimulační režim než monoterapii G-CSF.

Velkou předností bortezomibu je rychlost jeho účinku vzhledem ke skutečnosti, že léčebný efekt lze očekávat již po druhém cyklu 21denní léčby (aplikace bolusově i. v. den 1., 4., 8. a 11. s 10denní pauzou), neboť medián léčebné odpovědi je 38 dnů. Těto jeho výhody je vhodné využít např. u nemocných s akutní renální insuficiencí vzniklé v souvislosti s aktivitou MM vzhledem k současné minimální toxicitě tohoto léku (Ludwig, 2008).

V rámci modulace dávky a hledání optimální kombinace jsme ověřili na třech českých pracovištích účinnost režimů CVD junior a senior (50% dávky léků). Režim senior byl testován jako možnost u starších, více předlčených nemocných s nízkým statusu performance ve snaze nabídnout vysoce účinný lék nemocným, u kterých by klasické plné dávky režimu byly příliš toxické.

Bylo porovnáno 40 po sobě zařazených nemocných (21x CVD senior vs 19x CVD junior), kteří dostali nejméně 4 cykly léčby nebo byla léčba zastavena pro toxicitu či rezistenci. Celková léčebná odpověď (CR+PR) byla u senioru vs junioru následující: 42,9% vs 61,1% s CR 4,8% vs 22,3%, VGPR 9,5% vs 11,1% , PR 28,6 vs 27,8% a progresí 19,0% vs 11,1%. Mezi dosaženou léčebnou odpovědí v režimu junior a senior nebylo rozdílu (p=0,51). Aplikace vyšší celkové dávky bortezomibu vedla v obou skupinách k lepší léčebné odpovědi (p=0,009

u CVD senior; $p=0,021$ u CVD junior). Ve skupině s režimem CVD senior byly mediány pro parametry dlouhodobého přežití následující: TTP/PFS 6,6 měsíce, DOR 6,6 a OS 9,0 měsíců. U režimu CVD junior nebylo mediánů dosaženo, ale statisticky nebyly rozdíly mezi režimem junior a senior při krátkém sledování ještě významné. Režim CVD junior byl provázen signifikantně vyšší četností nežádoucích účinků st. 3 a 4 (9,1% vs 28%; $p=0,002$), především hematologickou toxicitou, únavou a neuropatií. Toxicita stupně 4 nebyla u režimu CVD senior pozorována. Rovněž redukce dávky při stejném mediánu podaných cyklů (5,0) byla častější u režimu junior (9,5% vs 26,3%). Z našich výsledků vyplývá, že režim CVD senior je dobře tolerovaný a účinnost je podobná jako u režimu junior. Třebaže jde o předběžná data, domníváme se, že jde o ukázkový příklad optimalizace režimu pro nemocné s nízkým status performance, kteří takto mohou mít přínos z účinného léku (Velcade 2x v cyklu) bez ohrožení života a dávka může být při dobré toleranci následně zvýšena (Hájek, 2008). Pro seniory bez zvláštních omezení jsme na základě výsledků navrhli režim senior s týdenní aplikací bortezomibu.

10.2.2 Vedlejší účinky a tolerance bortezomibu

Toxický profil bortezomibu je v současnosti již dobře známý s předvídatelným výskytem nežádoucích účinků při použití standardně doporučené dávky 1,3 mg/m². Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Oproti thalidomidu je podání častěji provázeno projevy klinicky nezávažné hematologické toxicity, nejčastěji ve formě trombocytopenie. Trombocyty klesají během cyklu asi na 60% vstupních hodnot a rychle, do dalšího podání léku, se zpravidla normalizují (Lonial, 2008). Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie, která je jak vedlejším účinkem řady léků používaných v léčbě MM (thalidomid, bortezomib, vinkristin), tak příznakem samotného onemocnění. Vstupní incidence periferní neuropatie je 3 – 13% (Kwan, 2007). V klinických studiích fáze II, SUMMIT a CREST, vyžadovalo léčbu periferní neuropatie 35% nemocných (Richardson 2003, Jagannath 2004), ve studii APEX 36% nemocných (Richardson, 2005, San Miguel). Po modifikaci dávky na základě algoritmu dosáhlo 64% nemocných buď zlepšení, nebo reverzibilitu neuropatických symptomů a u 55% z nich došlo ke kompletnímu vymizení příznaků. Ve studii VISTA u neléčených nemocných s MM mělo vstupně 10% nemocných polyneuropatii a po léčbě režimem VMP byla četnost 44% (San Miguel, 2008). Při analýze s odstupem 25,9 měsíců došlo v 79% případů ke zlepšení polyneuropatie minimálně o 1 stupeň a u 60% došlo k vymizení příznaků (medián 5,7 měsíců) (San Miguel, 2008). Velmi specifickým nežádoucím účinkem je zvýšená četnost infekce varicella zoster (10-20%) vyžadující profylaxi acyklovirem (viz kapitola 19) (Chanan-Khan, 2008, Pour, 2009). Kožní alergický exantém ve formě četných oválných zarudnutí velikosti 2x2 cm se při použití kombinovaných režimů s glukokortikoidy již téměř neobjevuje. Léčbu není nutné přerušovat, kortikoidy jsou vhodným lékem volby i profylaktickým opatřením. Průjem (objevuje se zpravidla večer nebo druhý den po aplikaci) a hypotenze nejsou časté. Mohou však způsobit závažnější problémy, například dál zhoršit funkci ledvin. Dostatečný pitný režim, imodium v případě průjmu a infuze krystaloidů před podáním bortezomibu jsou vhodnými opatřeními. Únava nastupuje zpravidla s kumulativní dávkou bortezomibu a může být závažným problémem zvláště pro nemocné s nízkým status performance, u kterých může ohrozit jejich mobilitu a následně toleranci léčby. Přerušování léčby a redukce dávky jsou v tomto případě vhodná opatření.

Velkou výhodou bortezomibu je, že se v průběhu jeho léčby nezvyšuje frekvence výskytu trombembolických komplikací.

Dnes je zkoumán mechanismus zřejmě preventivního účinku bortezomibu (Lonial, 2008).

Souhrnně lze říct, že bortezomib je velmi účinný lék s četným výskytem vedlejších účinků při čtyřech dávkách během 11 dnů. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky. Periferní neuropatie je nejzávažnějším problémem podobně jako u thalidomidu. Třebaže je u části nemocných reverzibilní, časná redukce dávky a případné rozložení režimu v čase nebo přechodné zastavení léčby jsou vhodné postupy.

10.2.3 Dávkování bortezomibu

Klasické dávkování bortezomibu dle SPC léku je 1,3 mg/m², den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou 1,0 mg/m² a 0,7 mg/m². Dávkování bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem v primoléčbě u nemocných nevhodných k autotransplantaci je dle SPC následující: Bortezomib 1,3 mg/m²: cyklus 1–4, dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; cyklus 5–9, dny – 1, 8, 22, 29. Cyklus má 6 týdnů. Celková doba léčby v primoléčbě je 9 cyklů, respektive 54 týdnů. Optimální dávkování se stále ještě hledá, zvláště v kombinovaných režimech. V protokolech CMG a SMS je doporučeno zvážit použití 28denního cyklu při zachování celkové dávky použitého bortezomibu u juniorů, případně použití týdenního podávání u starších nemocných s horším status performance. Tato opatření snižují především četnost neuropatií. Zkouší se režimy s jednou týdenní dávkou a také režimy se zvýšením dávky bortezomibu na 1,5-1,6 mg/m². Výhodnou by byla možnost podkožního podávání, která je podobně účinná jako podání intravenózní (Moreau, 2008). Každopádně je jisté, že v kombinovaných režimech je dávku potřeba titrovat s přihlédnutím k celkové toxicitě režimu u daného nemocného. Počet cyklů doporučených v guidelines je osm (viz kapitola 9), neboť optimální počet cyklů není doposud ujasněn.

10.2.4 Doporučení pro léčbu bortezomibem

- **Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Dle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m² i.v. podáván v monoterapii den 1, 4, 8, 11 v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou dva: 1,0 mg/m² a 0,7 mg/m².**
- **Dle SPC je dávkování bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem v primoléčbě u nemocných nevhodných k autotransplantaci následující: Bortezomib 1,3 mg/m²: cyklus 1–4, dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; cyklus 5–9, dny – 1, 8, 22, 29. Cyklus má 6 týdnů. Celková doba léčby v primoléčbě je 9 cyklů, respektive 54 týdnů.**
- **Kombinované režimy s prodlouženou dobou podání na 28 dnů a zachováním celkové plánované dávky bortezomibu mohou snížit počet neuropatií a zvýšit celkovou toleranci léčby. U nemocných s výrazně nízkým status performance je na zvážení použití vstupně méně intenzivních režimů (1,3 mg/m² i.v. den 1, 8, 15 v 28denním cyklu) a dávku při dobré toleranci navýšit (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**
- **Tolerance léčby závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být upravena dávkování bortezomibu v průběhu léčby.**
- **U vysoce rizikových nemocných s renální insuficiencí by měla být upřednostněna léčba bortezomibem v kombi-**

novaných režimech z důvodu vysoké účinnosti, možnosti použití plné dávky bez redukce, rychlého nástupu účinku (medián doby po první odpovědi 1,4 měsíce) a velké šance na záchranu ledvin (až 44%) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- **Bortezomib nezvyšuje riziko trombembolické nemoci a naopak je u nemocných s anamnézou či vysokým rizikem trombembolické nemoci upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Mezi standardní profylaktická opatření patří použití acycloviru v dávce 400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**
- **Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Časné redukce dávky a případné přerušování či zastavení léčby jsou vhodným opatřením.**
- **Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže není ujasněn optimální počet cyklů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

10.3 Lenalidomid

Lenalidomid je lék patřící spolu s thalidomidem do skupiny imunomodulačních látek označovaných v literatuře jako ImiDs (Marriot, 2003). Klinické zkušenosti s thalidomidem vedly k zahájení výzkumu jeho dalších derivátů s cílem vyvinout látku bez teratogenního efektu a neurologické toxicity, které jsou největší limitací jeho použití v klinické praxi. Mezi analogy thalidomidu, které prošly sítím preklinických studií, patří lenalidomid a pomalidomid. Lenalidomid je vedle bortezomibu jedním z nejperspektivnějších léků v léčbě MM, což je dáno jeho mimořádnou účinností, akceptovatelným toxickým profilem a snadnou aplikací u nemocných, neboť jde o perorální lék. Mechanismus účinku lenalidomidu se stále zkoumá. Lenalidomid má schopnost aktivovat imunitní buňky, NK a T-lymfocyty (Corral, 1999, Chang, 2006).

Lék má rovněž přímý protimyelomový efekt (Marriot, 2003, Anderson, 2005). Anderson a spol. zaznamenali významnou protinádorovou aktivitu *in vitro* a *in vivo* u preklinických modelů mnohočetného myelomu (Mitsiades, 2004).

V České republice se používal lenalidomid darovaný firmou Celgene v rámci programu Patient Named Program od roku 2008 u vybraných nemocných s relabujícím MM. Lenalidomid (Revlimid; Celgene) byl v prosinci 2008 registrován v České republice pro léčbu relapsu onemocnění. Od roku 2009 je plně hrazen v léčbě relapsu MM. Ve Slovenské republice je tomu velmi podobně.

10.3.2 Klinické studie u mnohočetného myelomu

V klinických studiích fáze I/II u pacientů s relabovaným/resistentním mnohočetným myelomem byla stanovena maximální tolerovaná dávka na 25 mg/den, při které bylo protinádorové působení (alespoň 25% redukce paraproteínu) pozorováno u 71% pacientů. Testování dávkovacího schématu (lenalidomid 30 mg v jedné denní dávce vs. 15 mg ve dvou denních dávkách) v randomizované klinické studii fáze II. dopadlo lépe pro jednorázové použití lenalidomidu. Četnost a stupeň myelosuprese byla podobná, ale významně dříve se objevila při použití dvou denních dávek (1,8 v.s. 5,5 měsíců) (Richardson, 2002 a 2006). Z výše zmíněné studie je tedy stanoveno stávající použití lenalidomidu v jediné denní dávce.

Na základě těchto byly zahájeny u předlčených nemocných **dvě registrační multicentrické, randomizované dvojité zaslepené placebo kontrované klinické studie MM-009 v USA a MM-010 v Evropě** (Dimopoulos, 2007, Weber 2007). Design těchto studií byl identický: pacienti, u kterých selhala léčba při alespoň jedné předchozí terapii, byli randomizováni do dvou ramen léčby, a to buď k podávání dexametazonu v monoterapii, nebo kombinaci s lenalidomidem. Primárním cílem bylo

porovnat dobu do progresu (TTP) u těchto pacientů, sekundární cíle zahrnovaly porovnání léčebných odpovědí, bezpečnosti léku a celkového přežití u pacientů. Celkem 353, respektive 351 významně předlčených pacientů bylo zahrnuto do studie MM-009 a MM-010. Výsledky obou studií byly téměř stejné. Léčebná odpověď (CR+PR) byla dosažena u 60%-61% nemocných s režimem obsahující lenalidomid vs. 20%-24% u nemocných s monoterapií dexametazonem včetně významného navýšení počtu CR při použití lenalidomidu (14,1%-15,9% vs. 0,6-3,4%). Doba do progresu (TTP) byla významně delší u režimu s lenalidomidem (medián 11,1-11,3 měsíce vs. 4,7 měsíce; $p<0,001$). Celkové přežití bylo významně delší v obou studiích ve skupině s lenalidomidem (hazard ratio pro úmrtí 0,66; $p=0,03$). Medián celkového přežití v americké studii byl 29,6 vs. 20,2 měsíce ($p<0,001$), v evropské ještě nebyl dosažen (Dimopoulos, 2007, Weber, 2007). Nutno dodat, že velké části nemocných v těchto studiích nereagujících na léčbu dexametazonem nebo relabujících po léčbě dexametazonem byla následně nabídnuta léčba lenalidomidem. Pokud by tomu tak nebylo, výsledky by byly ještě výraznější ve prospěch režimu s lenalidomidem (Morgan, 2008).

Na základě těchto výsledků by lenalidomid registrován pro léčbu relapsu MM. Následné analýzy dat z těchto studií dále prokázaly účinnost lenalidomidu u nemocných s refrakterním/relabovaným mnohočetným myelomem předlčených thalidomidem (Wang, 2008). Bylo zjištěno, že nemocní méně předlčení (1 relaps) mají lepší léčebnou odpověď než nemocní rezistentní či více předlčení. Zvláště důležité je zjištění, že i nemocní předlčení thalidomidem a nemocní rezistentní na thalidomid mohou být účinně léčeni lenalidomidem, třebaže výsledky jsou o něco horší (TTP: 13,5 měsíce vs. 8,4 měsíce pro nemocné předlčené thalidomidem) (Stadtmaier, 2006). Rovněž z jedné podanalýzy vyplývá, že u 78% (42/54) nemocných se střední či těžkou renální insuficiencí, došlo po léčbě lenalidomidem a dexametazonem ke zlepšení renálních funkcí (Weber, 2008).

U nově diagnostikovaných nemocných proběhly pilotní klinické studie především v USA. Rajkumar a kol. testoval účinnost lenalidomidu u 34 pacientů bez předchozí léčby s celkovou léčebnou odpovědí 91% (Rajkumar, 2005). Od té doby proběhla řada klinických studií jak v relapsu onemocnění, tak v primoléčbě (Hideshima, 2008, Niesvizky, 2008). Jejich dílčí přehled je v tabulce 10.2. Je zřejmé, že léčebná účinnost režimů na bázi lenalidomidu se u předlčených nemocných pohybuje mezi 55-66%, zatímco v primoléčbě je léčebná odpověď až 80-95%. Hledají se optimální kombinace léků s lenalidomidem. Není cílem guidelines tyto režimy podrobně analyzovat, neboť většina výsledků je předběžná. Lze konstatovat, že se hledá optimální kombinace a přitom se dále rozšiřují naše znalosti o potenciálu, vlastnostech a nežádoucích účincích lenalidomidu. Je řada velmi perspektivních režimů, včetně v guidelines doporučeného režimu lenalidomid, dexametazon (prednison) a cyklofosfamid (Morgan, 2007).

Je již známo, že lenalidomid déle podávaný má negativní vliv na kmenové krvetvorné buňky a sběr štěpu nemusí být snadný, jsou-li použité jen růstové faktory (Kumar, 2007, Mazumbar, 2008). Naopak kombinace G-CSF s cyklofosfamidem tento problém překonává (Mark, 2008). Rovněž je známo, že lenalidomid zůstává podobně jako thalidomid teratogenním lékem, a je proto nezbytné uplatnit v maximálním rozsahu související bezpečnostní program. Je důležité, že i při použití po provedené alogenní transplantaci je lenalidomid účinný (Minnema, 2008). Mimořádné bylo i zjištění, že vysoké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem jsou příliš toxické, a režim s nižší dávkou dexametazonu měl proto lepší dlouhodobé výsledky (celkové přežití ve dvou letech 96,5% vs. 86%) (Rajkumar, 2007).

Tab. 10.2

Příklady kombinovaných režimů s lenalidomidem v relapsu a primoléčbě.

Autor studie	Studie/Fáze studie	Počet pacientů	Stav léčby	Léčebný režim	Léčebná odpověď (CR+PR)
Weber DM, et al.: N Engl J Med. 2007; 357:2133-42	MM009 Fáze III	348	Relabovaný/ Refrakterní	Lenalidomid Dexamethason	61%
Dimopoulos M, et al.: N Engl J Med. 2007; 357:2123-32	MM010 Fáze III	346	Relabovaný/ Refrakterní	Lenalidomid Dexamethason	60 %
Baz R, et al : Annals Oncol. 2006; 17:1766-71	DVd-R Fáze I/II	62	Relabovaný/ Refrakterní	Peg. Doxorubicin Vincristin Dexamethason Lenalidomid	75%
Richardson PG, et al.: Blood 2006;108 [abstract 405]	Rev+Vel Fáze I	28	Relabovaný/ Refrakterní	Velcade Lenalidomid	58%
Knop S, et al.: Blood 2007;110 [abstract 2716]	RAD Fáze I DL 1-4	20	Relabovaný/ Refrakterní	Adriamycin Dexamethason Lenalidomid	60%
Knop S, et al.: Blood. 2007;110 [abstract 2716]	RAD Fáze I DL 5	30	Relabovaný/ Refrakterní	Adriamycin Dexamethason Lenalidomid	87%
Morgan G, et al.: Br J Haem. 2007; 137:268-9.	RCD	20	Relabovaný/ Refrakterní	Cyklofosfamid Dexamethason Lenalidomid	65%
Palumbo A. et al.: Hematologica 2008: 93(s1):256 [abstract 0636]	RMPT Fáze I/II	43	Relabovaný/ Refrakterní	Melfalan Thalidomid Lenalidomid	91% Prednison
Lacy MQ, et al.: Mayo Clin Proc. 2007; 82:1179-84	Len+Dex Fáze II	34	Primoléčba	Dexamethason Lenalidomid	91%
Palumbo A, et al.: Haematologica. 2007;92(Suppl 2):179 [abstract PO-717]	RMP Fáze I/II	54	Primoléčba	Melfalan Prednison Lenalidomid	81%
Niesvizky R, et al.: Blood. [Epub ahead of print 2007]	BIRD Fáze II	72	Primoléčba	Clarithromycin Dexamethason Lenalidomid	89%
Rajkumar SV, et al.: J Clin Oncol. 2007;25:18S [abstract LBA8025]	ECOG-E4A03 Fáze III	445	Primoléčba	Dexamethason Lenalidomid	82 vs 70%
Palumbo A. et al.: Hematologica 2008: 93(s1):256 [abstract 0636]	RMPT Fáze I/II	43	Relabovaný/ Refrakterní	Melfalan Prednison Thalidomid Lenalidomid	91%
Palumbo A. et al.: Hematologica 2008: 93:177 [abstract 0438]	Pred+Len po auto PBSCT Fáze II	101	Primoléčba	Prednison Lenalidomid	89%

V současnosti lze označit za klíčové klinické studie, které by měly prokázat přínos režimu na bázi lenalidomidu v primoléčbě ve srovnání s režimem melfalan – prednison, oproti kterému byly již dříve srovnávány podobné režimy s bortezomibem a thalidomidem (Palumbo, 2008). Výsledky několika studií s podáním lenalidomidu v primoléčbě jsou očekávané nejdříve v roce 2010. Je však velmi pravděpodobné, že díky toxickému profilu melfalanu a lenalidomidu (oba dva léky dokáží způsobit závažnou myelosupresi) nebude asi kombinace těchto dvou léků pro nemocného optimální. Zkoumá se role lenalidomidu v udržovací léčbě a konsolidační léčbě (Fonseca, 2008, Palumbo, 2008).

10.3.3 Vedlejší účinky a tolerance lenalidomidu

Lenalidomid lze podle prvních zkušeností označit jako velmi

dobře tolerovaný lék. Z proběhlých studií lze již dobře zhodnotit jeho krátkodobý toxický profil, o dlouhodobých vedlejších účincích zatím není nic u MM známé.

Mezi vedlejší účinky patří všechny standardně pozorované, ale nejčastější a nejzávažnější z nich jsou neutropenie, trombocytopenie a trombembolická nemoc. Ve výše uvedených velkých klinických studiích fáze III (MM-009 a MM-010) byl stupeň 3 a 4 vedlejších účinků dle NCI ve skupině s lenalidomidem a dexametazonem pozorován u 85,3% nemocných (oproti 73,1% ve skupině jen s dexametazonem), což vedlo k předčasnému zastavení léčby u 19,8% nemocných (10,2% ve skupině s dexametazonem). Neutropenie a žilní trombóza byly nejzávažnější vedlejší účinky použití režimu s lenalidomidem oproti monote-

rapii s dexametazonem (41,2% vs. 4,6%; 14,7% vs. 3,4%; $p < 0,001$) (Dimopoulos, 2007, Weber, 2007). Incidence žilní trombózy byla 15% (MM-009), respektive 8,5% (MM-010). Ostatní vedlejší účinky jsou klinicky zpravidla nezávažné. Nevyskytují se téměř nežádoucí účinky typické pro thalidomid (ospalost, třes, zácpa, neuropatie, kožní alergická reakce).

Nejcennější skutečností je fakt, že lenalidomid nezpůsobuje polyneuropatii. I nepřítomnost zácpy a ospalosti je vysoce cenněna řadou nemocných. Lenalidomid si podržel teratogenní vlastnosti, a je tedy nezbytné precizní dodržování bezpečnostního programu stanoveného regulačními autoritami v EU i ČR.

Pro bezpečné použití lenalidomidu je nezbytné myslet na následující opatření. Je jednoznačné, že použití lenalidomidu vyžaduje antitrombotickou profylaxi. Optimální typ antitrombotické profylaxe se zatím ujasňuje v randomizovaných studiích (Palumbo, 2008), jednoznačně je však účinný nízkomolekulární heparin (Klein, 2009), který je doporučen i v našich guidelines (viz kapitola 19) přinejmenším zcela jistě u všech rizikových nemocných s MM (viz kapitola 19 Profylaktická opatření).

Je nezbytné redukovat dávku lenalidomidu u pacientů s renální insuficiencí, jinak hrozí vyšší riziko toxických účinků léčiva, zejména myelosuprese (Niesvizky, 2007). Důvodem je skutečnost, že většina léčiva (téměř 70%) je vylučována v nezměněné formě ledvinami.

Myelosuprese je nejzávažnějším a nejčastějším vedlejším účinkem a je spojena s vyšší incidencí závažných infekčních komplikací (Dimopoulos, 2007, Weber, 2007). Je proto vhodné kontrolovat krevní obraz častěji (1x za 7-14 dnů) a případně zvolit adekvátní opatření: přechodné vysazení léku, redukcí dávky nebo použití růstových faktorů. Zvláště u nemocných, kde je onemocnění velmi aktivní a nechceme léčbu oddalovat či snížit účinné dávky, je pravděpodobně optimální variantou použití G-CSF. Jde o účinné opatření vhodné pro většinu nemocných (Mateos, 2008).

Lze shrnout, že tolerance léku je velmi dobrá. Je důležité, že nemocné lze ochránit před dvěma nejvýznamnějšími vedlejšími účinky (myelosuprese a žilní trombóza) adekvátním profylaktickým opatřením. Zcela zásadní je skutečnost, že lenalidomid neindukuje periferní polyneuropatii, proti níž nemáme adekvátní profylaktické opatření. Možnost použití léku perorálně a jen 1x denně, bez nutnosti jakýchkoliv režimových opatření z hlediska zažívacího traktu či času, dělá z lenalidomidu velmi dobře tolerovaný lék nemocnými. Největším rizikem je vznik závažných a rychle nastupujících infekčních komplikací při těžké neutropenii. Nemocní by na toto nebezpečí měli být zvláště důrazně upozorněni. Za adekvátní opatření lze doporučit vybavení nemocného tzv. antibiotickým balíčkem první pomoci. Nemocný tak po telefonické konzultaci první teploty s ošetřujícím lékařem neprodleně může zahájit antibiotickou léčbu. Zvláště u více předléčených nemocných je myelosuprese opravdu vážným problémem, na který je nezbytné správně a rychle reagovat.

10.3.4 Dávkování lenalidomidu

Dávkování lenalidomidu dle SPC léčiva je doporučeno následující: 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu. Je nutné si uvědomit podobně jako u thalidomidu a bortezomibu, že jde o doporučení dávky z registračních klinických studií. Dle předpisů a zákonů ani jinak být stanoveno nemůže. Stále se však hledá optimální dávka, a to především v kombinovaných režimech. Tolerance je rovněž jiná dle stavu předléčenosti a tomu musí být upravena dávkování lenalidomidu v průběhu léčby. V kombinovaných režimech je dávka 25 mg pravděpodobně vysoká a dávky 15mg a 10mg se testují. Dávku je potřeba titrovat s přihlednutím k výše uvede-

nému, použít včas a vhodně růstové faktory. Počet cyklů doporučených v guidelines je osm (viz kapitola 9), třebaže optimální počet cyklů není ujasněn.

10.3.5 Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v relapsu onemocnění a měl by být jednoznačně upřednostněn u nemocných se závažnější formou periferní polyneuropatie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování dle SPC léku je 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné v relapsu onemocnění (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Optimální dávka v kombinovaných režimech se hledá, neboť dávka 25 mg se zdá z důvodu hematologické toxicity příliš vysoká. Testují se dávky 15 mg a 10 mg (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Tolerance léčby závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být upravena dávkování bortezomibu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program.**
- **Počet cyklů doporučených v guidelines je osm, třebaže zatím není ujasněn optimální počet cyklů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

10.4 Melfalan s prednisonem

Pokud se melfalan p.o. podává v dávce 6–8 mg/m² či 1 až 1,5 mg/kg s prednisonem v dávce 40–60 mg/den či 1 až 2 mg/kg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních intervalech lze očekávat dosažení kritérií PR přibližně u méně než 50 % nemocných v primoléčbě. Počet kompletních remisí bude minimální (<3%) (Alexanian, 1969, Mellstedt, 1977). Celková dávka na jeden cyklus je rozdělena do 4–7 dnů a dále upravovaná dle hematologické tolerance.

Léčebná odpověď (pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu) nastupuje pozvolna, maximální léčebné odpovědi je dosaženo až po několika měsících léčby. Kompletní remise bývá při této léčbě dosažena jen výjimečně. Většina pacientů se dostane do stabilní fáze zvané „plató“, která trvá průměrně 18 až 24 měsíců, pak se obnovuje aktivita nemoci, neboli nemoc relabuje. Mediány délky přežití při této léčbě v jednotlivých studiích kolísají mezi 2–4 roky (Bergsagel, 1995). Pokračování podávání chemoterapie po dosažení fáze plató neprodlouží délku jejího trvání ani celkové přežití (Belch, 1988). Tato léčba je zásadně méně účinná než podobná léčba se zařazením thalidomidu nebo bortezomibu (Palumbo, 2006, San Miguel, 2008).

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 (tedy k dostatečné myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky (Bergsagel, 1995, Fernberg, 1990). Melfalan a prednizon jsou obvykle dobře tolerovány, alopecie je při této léčbě vzácná.

Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní

transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit jejich následný sběr (Tricot, 1995, Demirel, 1996, Clark 1998).

10.4.1 Doporučení pro podávání melfalanu s prednizonem

- Tento režim dnes není optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění.
- Kombinace MP s jednou ze tří nových látek je zásadně účinnější (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Melfalan je možno použít pro iniciální léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být $> 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 75 \times 10^9/l$. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxicita (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je nutno očekávat výraznější myelosupresivní účinek. Proto je vhodné zhodnotit míru myelosuprese při první aplikaci a dle ní upravit dávku v dalším cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).

10.5 Cyklofosfamid s nebo bez prednizonu

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, Morgan, 2008). Běžným režimem je opakované nitrožilní nebo perorální podávání cyklofosfamidu v týdenních intervalech s opakovanou jednorázovou perorální dávkou prednizonu 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 MRC protokolu V. (MacLennan, 1992). Nejsou však dostupné randomizované studie srovnávající aplikace cyklofosfamidu 1x týdně s léčbou melfalanem a prednizonem. Z klinických studií MRC IV a V a IX se jeví, že oba tyto léčebné postupy mají stejný účinek. Nejsou také žádné studie hodnotící vliv přidání prednizonu k cyklofosfamidu.

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

10.5.1 Doporučení pro podávání cyklofosfamidu

- Cyklofosfamid v kombinaci s prednizonem dnes není optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Cyklofosfamid v kombinaci s prednizonem je pro menší myelotoxicitu vhodný pro pacienty, kteří by jinak byli směřováni k léčbě melfalanem, ale jejichž počet neutrofilů nebo trombocytů je nízký (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Cyklofosfamid je možné podávat jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech (600–800 mg i.v. 1x týdně), lze však také podávat dlouhodobě perorálně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plató (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).

- Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidu pacientům s renální insuficiencí.

10.6 Monoterapie vysokou dávkou glukokortikoidů

Monoterapie glukokortikoidy by měla být rezervována především pro nemocné se vstupní pancytopenií, kde je jiná léčba kontraindikovaná a použití glukokortikoidů může přechodně „uvolnit“ dřeň, obnovit hematopoezu a vést k normalizaci krevního obrazu. Ihned poté by měla být terapie doplněna na standardně používanou kombinaci s účinným novým lékem a alkylačním lékem vždy, kdy je to možné. Přitom může být použit kterýkoliv běžně používaný glukokortikoid. Zde uvedené informace jsou zaměřeny na použití dexametazonu. Použití prednizonu je obdobné.

Dexametazon je neúčinnější komponentou řady režimů bez alkylačního cytostatika. 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). Podání samotného vysokodávkovaného dexametazonu v rámci úvodní terapie má výhodu v jednoduchosti, v nepřítomnosti myelotoxicity. Není nutná změna dávky při renální insuficienci a nástup léčebné odpovědi je poměrně rychlý. Doporučovaným schématem je podávání 40 mg dexametazonu 4 dny po sobě ve dvoutýdenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostaví léčebná odpověď a pak redukce na čtyřtýdenní intervaly. Nutná je prevence (profylaxe) vředové choroby H2 blokátory či inhibitory protonové pumpy. Alternativou dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednizolonu (1000–1500 mg), šetrnější pak je použití prednizonu (viz přehled glukokortikoidových režimů uvedených v knize Adam a kol.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamopatie, Masarykova univerzita, 1999). Dexametazon bez adriamycinu má zřejmě o něco menší trombogenní potenciál, přesto je dnes vhodné léčbu doplnit o antikoagulační profylaxi.

Dexametazon je sice jedním z účinných léků MM, ale při použití v monoterapii neumožňuje dosažení dlouhodobé remise onemocnění. V randomizované studii francouzských kolegů byly testovány 4 kombinace s použitím melfalanu a glukokortikoidů, prednizonu a dexametazonu (MP vs. D vs. MD vs. M). Dosažené léčebné odpovědi byly obdobné (Facon, 2006), ale doba do relapsu a celkové přežití byly jednoznačně lepší ve skupinách s alkylační látkou, respektive melfalanem. Z této studie jednoznačně vyplývá nutnost neprodleného přechodu z monoterapie na kombinaci s alkylační látkou a dnes i s novým lékem. A to co nejdříve, jakmile to klinický stav nemocného umožní.

10.6.1 Doporučení pro vysoké dávky dexametazonu

- Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je cytostatická léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou kombinaci.
- Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

10.7 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostatikách

V předchozích 50 letech byly testovány různé polychemoterapeutické režimy s cílem najít režim výrazně lepší, než je „zlatý standard“ melfalan a prednizon. Tyto režimy obvykle obsahují cyklofosfamid a melfalan a dále ještě minimálně jedno nebo více dalších cytostatik (například vinkristin, adriamycin, prednizon, BCNU nebo CCNU). Tyto léčebné postupy vyžadují nitrožilní

podávání a častější návštěvy nemocnice. Jsou také více toxické než monoterapie, to znamená, že ve větší míře způsobují nevolnost, zvracení, alopecii, kardiotoxické projevy, infekce. A podobně jako samotný melfalan mohou také zhoršit či znemožnit sběr kmenových hemopoetických buněk (*Tricot, 1995*). Bylo provedeno více než 20 randomizovaných studií, v nichž byly srovnávány výsledky polychemoterapeutických postupů s výsledky dosaženými perorálním podáváním melfalanu a prednizonu (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998*). Autoři metaanalýzy protokolů 6633 pacientů obsažených ve 27 randomizovaných studiích konstatovali, že polychemoterapie nemá za následek signifikantní prodloužení přežití jak v celé skupině analyzovaných pacientů, tak v jednotlivých prognostických podskupinách (úroveň důkazu Ia).

Polychemoterapeutické režimy tedy nejsou lepší než režim melfalan prednizon a ten byl překonán a přestal být zlatým standardem po zařazení nových léků.

10.7.1 Doporučení pro podání polychemoterapeutických režimů s dominantním postavením alkylačních cytostatik

- **Rozhodnutí o použití polychemoterapeutického režimu v primoléčbě oproti kombinaci melfalan s prednizonem nebo nového standardu s přidáním jednoho z nových léků k melfalanu s prednizonem musí být řádně odůvodněno, neboť v dnešní době jde spíše o výjimečnou situaci (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Možný přínos polychemoterapie musí vždy převážít její nežádoucí účinky (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Léčba se má ukončit až 3 měsíce po dosažení fáze plató (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renálním poškozením.**

10.8 Polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením glukokortikoidů

Klasický režim VAD a modifikace, reprezentují typický historicky překonaný režim s dominantním postavením glukokortikoidů bez využití alkylačního cytostatika. Dnes by již neměl být v původní formě používán. Důvody jsou jednoduché. Režim je příliš toxický a méně účinný než režimy se zařazením jednoho z nových léků. Bohužel je dnes ze setrvačnosti v řadě případů používán dál řadou hematologů a onkologů. Proto je další podkapitola níže uvedena věnovaná tomuto problému specifickému nejen pro náš region.

Chemoterapeutický režim VAD obsahuje vinkristin, adriamycin a dexametazon. U pacientů s nově diagnostikovanou chorobou dosahuje tato léčba 60–80 % léčebných odpovědí a počet kompletních remisí se pohybuje mezi 10 % pokud je kritériem kompletní imunofixe (*Samson, 1989, Alexanian, 1990, Abrahamson, 1996*). Režim VAD nezpůsobuje závažné poškození kmenových krvetvorných buněk a byl řadu let využíván jako indukční režim před sběrem kmenových hemopoetických buněk s následující vysokodávkovanou chemoterapií. Režim VAD je také vhodný pro pacienty s renální insuficiencí, neboť není nefrotoxický a jeho toxicita se nezvyšuje při renálním selhání (*Aitchinson, 1990*). Remise však nejsou dlouhodobé a samotný režim VAD nedosahuje delšího mediánu přežití než jiné polychemoterapeutické režimy nebo dokonce léčba melfalanem a prednizonem. V průběhu let došlo v režimu VAD k několika modifikacím se snahou zlepšit výsledky či kvalitu života nemocných (režimy CAD, CVAD, VAMP, C-VAMP, režimy s idarubicinem a další...). Ne všechny výsledky a doporučení lze dokladovat odkazem na randomizované klinické studie. Počet léčebných odpovědí a kompletních remisí se však zdá být podobný (*Goldschmidt, 2005, Gore, 1989, Raje, 1997*).

Komplikace režimu VAD souvisí s vysokou dávkou korti-

koidů, trombogenním potenciálem kombinace kortikoidu s adriamycinem a v původním režimu s nutností kanylace centrální žíly. **Adriamycin nelze podat do periferní žíly ve formě dlouhodobé či kontinuální infuze. Periferní podání předchází komplikacím typu pneumothoraxu.** Její nevýhodou je však možné podráždění periferní žíly (proto se v poslední době před používala varianta rychlé aplikace) a nekrózy kůže i podkoží při paravenózním úniku, které vyžadují někdy dokonce ošetření plastickým chirurgem. Pokud dojde k paravazaci či flebitidě, je vhodné postupovat dle doporučení uvedeného v kapitole „Žilní přístupy“ knihy *Obecná onkologie*, Grada 2003.

K dispozici je dnes řada dalších režimů na bázi kortikoidů bez alkylační látky. Všechny však dnes počítají spíše s možností kombinace s novým lékem a snížením dávky glukokortikoidu s cílem zvýšení účinnosti a snížení toxicity režimu. Celkový přehled je nad rámec stávajících guidelines, ve kterých jsou zaznamenány jen zásadní a účinné postupy namísto výčtu desítek kombinovaných režimů.

10.8.1 Proč se nedoporučuje používat tyto režimy nadále ve stejné formě v primoléčbě?

Původní režim VAD, hyperCVAD, CED a jim podobné si v průběhu posledních 20 let držel své prioritní postavení jako indukční léčba před provedením autologní transplantace. Až nástup nových účinnějších léků a jednoznačně vyšší účinnost kombinace vysokodávkovaného kortikoidu s novými léky, bortezomibem, lenalidomidem a thalidomidem uzavřely éru těchto kombinací a otevřely znovu zásadním způsobem otázku nežádoucích účinků a tolerance léčby. V našich podmínkách jsme při použití indukčního režimu VAD měli v ČR dlouhodobě mortalitu kolem 10%, trombotické komplikace v 10–14% a především více než 20% nemocných nebylo schopno projít 4 cykly indukční léčby a následně podstoupit autologní transplantaci (*Hájek, 2002, Hájek 2007*). Podobně v klinických studiích ve Velké Británii až 25% nemocných neprošlo vstupní indukční léčbou a nemohlo mít přínos z autologní transplantace (*Child, 2003*). Důvodů, proč dále nepoužívat kombinace typu VAD v původním složení, je tedy hned několik.

1. Profylaxi trombotických komplikací je věnována kapitola 19.1. Dlouho byla známá poměrně vysoká četnost trombotických komplikací u nově diagnostikovaných nemocných při použití režimů s vysokodávkovaným kortikoidem. Zavedení thalidomidu a lenalidomidu tento problém zásadně umocnilo a zvýšilo četnost trombóz bez profylaxe až na neuvěřitelných 33%. Přitom se přišlo i na přidatné riziko použití anthracyklinů, které riziko dále zvyšují.
2. Vinkristin je jedním z léků provázených neurotoxicitou. Přitom se ví, že rozhodně není klíčovým účinným agens v kombinovaných režimech. Je lepší jej tedy nepoužívat a nezvyšovat riziko vzniku neuropatie, neboť máme k dispozici velmi účinné léky jako thalidomid a bortezomib, které v případě těžší neuropatie použít nemůžeme.
3. Režim VAD byl vymyšlen v USA jako agresivní indukční režim. Přitom je jen o málo účinnější nežli klasické režimy. Jeho agresivita je dána především vysokou dávkou dexametazonu (360 mg/cyklus), která je zásadním dílem zodpovědná za vysokou četnost vedlejších účinků. Použití nižší dávky dexametazonu (160 mg/cyklus) s novým lékem vede k podobným výsledkům a zásadně nižším vedlejším účinkům (*Rajkumar, 2007*).
4. Režimy typu VAD jsou účinnými režimy, které poměrně rychle navodí léčebnou odpověď u více než 50% nemocných. Nicméně pokud není následně provedena konsolidace vysokodávkovanou chemoterapií, nikdy nebyl prokázán pozitivní přínos režimu VAD ve smyslu prodloužení doby do relapsu a celkového přežití oproti režimu MP.

Je nepochybné, že kombinované režimy s použitím nových léků jsou účinnější než starší režimy bez použití nového léku. Otevřela se tím cesta k větší modulaci dávky jednotlivých složek kombinovaných režimů a optimalizaci léčebných protokolů. Cílem je maximální účinnost a minimální toxicita. Režimy typu klasický VAD lze tedy považovat za historicky překonané. To neznamená, že je dnes nejde použít a vhodně optimalizovat s ohledem na výše uvedené. Pacientům bychom je však v klasické formě neměli dále nabízet, jsou pro ně příliš rizikové. Umíme to dnes díky novým lékům lépe a bezpečněji jak v primoléčbě, tak v léčbě relapsů. V případě nutnosti použití je doporučeno použít režim CAD, tj. nahradit vinkristin cyklofosfamidem, **kteřý nezpůsobuje neuropatii, která by mohla kontraindikovat použití mnohem účinnějších léků, thalidomidu a bortezomibu v budoucnu** (rovněž způsobují neuropatii). Rovněž je dnes doporučena redukce dávky kortikoidu na maximálně 160-320 mg v cyklu.

10.8.2 Doporučení pro režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů

- **Rozhodnutí o použití polychemoterapeutického režimu v primoléčbě oproti kombinaci melfalan s prednizonem nebo nového standardu s přidáním jednoho z nových léků k melfalanu s prednizonem musí být řádně odůvodněno, neboť v dnešní době jde spíše o výjimečnou situaci, kterou lze akceptovat při nedostupnosti účinných léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Důležité je zvážení toxického profilu kombinace s ohledem na jednotlivé složky režimu, zvláště v indikaci primoléčby s ohledem na trombogenní potenciál, indukci polyneuropatie a steroidního diabetu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **V případě nutnosti použití je doporučeno použít režim CAD, tj. nahradit vinkristin cyklofosfamidem, neboť ten nezpůsobuje neuropatii, která by mohla kontraindikovat použití mnohem účinnějších léků, thalidomidu a bortezomibu v budoucnu (rovněž způsobují neuropatii). Rovněž je dnes doporučena redukce dávky kortikoidu na 160 mg (senioři) nebo 320 mg (junioři) v cyklu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů nepoškozují krvetvorné buňky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Režimy s dominantním postavením glukokortikoidů a bez alkylačního cytostatika jsou vhodné režimy pro pacienty s renálním selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle snížit aktivitu nemoci v případě závažné komplikace, například při hyperkalcemii, kompresivním míšním syndromu aj. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb), pokud není možné použít režim s novými léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

10.9 Poznámka k iniciální léčbě kombinovanými režimy

V roce 2009, kdy jsou pro léčbu běžně dostupné thalidomid, bortezomib, tedy léky u MM velmi účinné, ale provázené výraznou neurotoxicitou, je vhodné volit takové polychemoterapeutické režimy, které neobsahují vinkristin či jiné neurotoxicke léky. Přetrvávající projevy neurotoxicity by totiž mohly zablokovat použití účinnějších léků, thalidomidu a bortezomibu. Režim s thalidomidem či bortezomibem by dnes měl být první zvažovanou variantou léčby nově diagnostikovaných nemocných, a to nejlépe v kombinaci s klasickým režimem melfalan + prednizon nebo cyklofosfamidem a glukokortikoidem. Použití nových léků je díky jejich vysoké účinnosti jednoznačně důležité u agresivních stavů a stavů s výraznými příznaky. Agresivnější léčebné postupy jednoznačně preferujeme u pacientů s příznaky

hyperviskozity, silně bolestivými kostními ložisky, s kompresivní způsobenou extraoseálními růstem myelomových hmot, se zhoršováním funkce ledvin a dalšími nepříjemnými příznaky této nemoci. **Domníváme se, že pro obnovení co nejlepší kvality života je u pacientů se závažnými příznaky nutné co nejrychlejší potlačení aktivity nemoci, tedy co nejrychlejší zastavení dalšího poškozování těla pacienta touto chorobou.**

10.10 Literatura

1. 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.
2. Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999,
3. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999;59:2615-22.
4. Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, Pien CS, Adams J, Elliott PJ et al. A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies. *Clin Cancer Res* 2002;8:2505-11.
5. 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.
6. Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine*. 105, 1986, 8-11.
7. Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S.: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Amer.J. Hemat.*, 33, 1990, 86-89.
8. Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K. et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 1992, 887-890.
9. 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.
10. Anderson KC: Lenalidomide and Thalidomide: Mechanisms of action similarities and differences. *Semin Hematol* 32 S3-8, 2005.
11. Attal, M., Harrousseau JL., Leyvraz, S., et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01
12. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577-582.
13. Barlogie B. Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol* 2003; 40(Suppl 4):33-38.
14. 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.
15. Bergsagel, D. E.: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology* 8, 1995, 783-794.
16. Brandes, L. J., Israels, L.G.: Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 39, 1987, 362-368.
17. Cavo, M., Zamagni, E., Cangini D., et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 2005, 1, 35-39.
18. Clark, R. E., Brammer, C. G.: Previous treatment predicts the efficiency of blond progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant.*, 22, 1998, 859-863.

19. Corral Lg, Haslett PA, Müller GW, et al: Differential cytokine modulation and T-cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 163:380-386, 1999.
20. Davies FE, Raje N, Hideshima T et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 3495-3496.
21. 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.
22. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (O10) Study Investigators.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2123-32.
23. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002;29 (Suppl 17): 34-38.
24. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillemin G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
25. Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, et al.; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) group. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood.* 2006, 15;107(4):1292-1298.
26. 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.
27. Fonseca R, Rajkumar SV.: Consolidation therapy with bortezomib/lenalidomide/ dexamethasone versus bortezomib/dexamethasone after a dexamethasone-based induction regimen in patients with multiple myeloma: a randomized phase III trial. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(5):315-317.
28. Goldschmidt, H.: D'Single vs double high dose therapy in multiple myeloma second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica,* 2005, 90, supplement No.1, PL8.02.
29. 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.
30. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M: Thalidomid. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2005;19:43-46.
31. Hájek R, Krejčí M, Ščudla V, Bačovský J et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie "4W" České myelomové skupiny. *Klinická onkologie* 2002 (Supplement), 21-28.
32. Hajek R, Spicka I, Skukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patients after Autologous Transplantation. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
33. Hideshima T, Raje N, Richardson PG, Anderson KC.: A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1): 129-136.
34. Hulin C., Facon T., Rodon P., Pegourie B., et al: Melphalan – Prednisone – Thalidomide (MP-T) Demonstrates a Significant Survival Advantage in Elderly Patients > 75 Years with Multiple Myeloma Compared with Melphalan-Prednisone (MP) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *IMF 01/01. Blood* 2007; 110, 11(Suppl): 31a (abstr. 75).
35. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Neuwirth R, Anderson KC, Richardson PG. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4784-90.
36. Chang DH, Liu N, Klimek V, et al: Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T-cells by lenalidomide: Therapeutic implications, *Blood* 108:618-621, 2006.
37. Child, JA., Morgan, GJ., Davies, FE., et al.: Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2003, 1875-1883.
38. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, Orłowski RZ, Richardson PG, Anderson J, Nix D, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1195-200.
39. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica.* 2006; 91(7):929-34.
40. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Cowan JM, Anderson KC. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):151-7.
41. Klein U, Kosely F, Hillengass J, Hundemer M, Schmitt S, Neben K, Moehler T, Hegenbart U, Ho AD, Goldschmidt H.: Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol.* 2009;88(1): 67-71.
42. Krejci M, Hajek R, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Havlikova K, Mayer J, Vorlíček J.: Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl.1): Abstr. 1358.
43. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, Litzow MR, Fonseca R, Roy V, Rajkumar SV, Gertz MA.: Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035-2042.
44. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
45. Lokhorst, HM., Breitkreuz, B., van der Holt, E., et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica,* 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
46. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Bladé J, Cavenagh J, Rajkumar SV, Jakubowiak AJ, Esseltine DL, Anderson KC, Harousseau JL. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):222-229.
47. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed

- M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Oct 27. [Epub ahead of print].
48. 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.
 49. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, Bláha V, Malý J, Hájek R.: Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol*. 2007, 79(4):305-309.
 50. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, Pearse RN, Harpel J, Shore T, Schuster MW, Leonard JP, Christos PJ, Coleman M, Niesvizky R.: Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jul;14(7):795-8.
 51. Marriot JB, Dredge K, Dalgleish AG: Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord* 3:181-186, 2003.
 52. Mateos MV, García-Sanz R, Colado E, Olazábal J, San-Miguel J.: Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *Br J Haematol*. 2008;140(3):324-326.
 53. Mazumdar A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S.: Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2008;22(6):1280-1281.
 54. 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.
 55. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy *Brit. Med. J.*, 1, 1971, 640-641.
 56. Mellstedt, H., Bjorkholm, M., Holm, G.: Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scandinavica*, 202, 1977, 5-9.
 57. Minnema MC, van der Veer MS, Aarts T, Emmelot M, Mutis T, Lokhorst HM.: Lenalidomide alone or in combination with dexamethasone is highly effective in patients with relapsed multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation and increases the frequency of CD4(+)Foxp3(+) T cells. *Leukemia*. 2008.
 58. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002;99:4079-86.
 59. Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, van de Velde H, Acharya M, Harousseau JL.: Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1908-11.
 60. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, Srikanth M, Phekoo KJ, Jenner M, Davies FE.: Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol*. 2007;137(3):268-269.
 61. Morgan GJ., Jackson GH, Davies FE, Drayson MT et al.: Maintenance Thalidomide May Improve Progression Free but Not Overall Survival. Results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation. *Blood* 2008; 112, 11 (Suppl): 245 (abstr. 656).
 62. Morgan GJ. 2009.
 63. 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.
 64. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, Jalbrzikowski J, Pearse RN, Zafar F, Pekle K, Larow A, Lent R, Mark T, Cho HJ, Shore T, Tepler J, Harpel J, Schuster MW, Mathew S, Leonard JP, Mazumdar M, Chen-Kiang S, Coleman M.: BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(3):1101-1109.
 65. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, Zafar F, Mark T, Lent R, Pearse RN, Ely S, Leonard JP, Mazumdar M, Chen-Kiang S, Coleman M.: Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007;138(5):640-643.
 66. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosiñol L, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC, Bladé J. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008 Sep;143(1):46-53.
 67. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006, 11;367(9513):825-31
 68. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008, 15;112(8):3107-14.
 69. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, Crippa C, Ciccone G, Omedè P, Ambrosini MT, Gay F, Bringhen S, Musto P, Foà R, Knight R, Zeldis JB, Boccadoro M, Petrucci MT; GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network.: Melphalan, Prednisone and Lenalidomide treatment for newly diagnose myeloma: A report from GIME-MA-Italian multiple myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25:4459-4465.
 70. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2):414-423.
 71. 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.
 72. Rajkumar S, Haman SR, Lacy MQ, et al: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnose multiple myeloma. *Blood* 106: 4050-4053, 2005
 73. Rajkumar S, Jacobus S, Callander N, et al. Phase III trial of lenalidomide plus high dose dexamethasone versus lenalidomide plus low dose dexamethasone in newly diagnose multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by ECOG. *J Clin Oncol* 25:447s, 2007 (supl, abstr LBA 8025).
 74. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al: A randomized phase

- II study of Lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458-3464.
75. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
 76. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Hideshima T, Xiao H, Esseltine D, Schenkein D, Anderson KC; SUMMIT Investigators. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*. 2005 Nov 1;106(9):2977-81.
 77. Richardson PG, Jagannath S, Avigan D, et al: Lenalidomide plus Bortezomib (Rev-Vel) in relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a multicenter phase I trial. *Proc Am Soc Hematol* 2006(abstr 405)
 78. Richardson PG, Schlossman RL, Keller E, et al: Immunomodulatory drug CC5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-3067.
 79. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
 80. 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.
 81. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17
 82. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh JD, Neuwirth R, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008 Apr;22(4):842-9.
 83. Schafer PH, Gandhi AK, Loveland MA, et al: Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T-cells by Thalidomide related immunomodulatory drug: *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 1222-1232.
 84. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al: Antitumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-1571.
 85. Spicka I, Hájek R, Vytrasová M, Maisnar V, Gregora E, Schutzova M, Straub J, Scudla V, Adam Z, Klener P.: Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma--the first experience in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk*. 2005;144(9): 638-40.
 86. Stadtmauer E, Weber D, Dimopoulos M, et al, Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone alone at first relapse in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2006, 108 (Suppl): abstr. 3522.
 87. 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.
 88. Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al.: Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy *Bone Marrow Transplant*, 16, 1995(b), 7-11.
 89. Waage A., Gimsing P., Juliusson G, Turesson I., et al.: Melphalan - Prednisone - Thalidomide to Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Placebo Controlled Randomised Phase 3 Trial. *Blood* 2007; 110, 11(Suppl): 32a (abstr.78).
 90. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, Rajkumar SV, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM.: Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. 2008;112(12): 4445-4451.
 91. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;22; 357(21):2133-2142.
 92. Weber DM, Spencer A, Wang M, Chen C, Attal M, Niesvizky R, Prince M, Yu Z, Knight R, Dimopoulos MA: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstr. 8542.
 93. 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.
 94. Wijermans P, Schaafsma M., Van Norden Y., Amerlaan R., et al.: Melphalan + Prednisone vs. Melphalan + Prednisone + Thalidomide In Induction Therapy for Multiple Myeloma in Elderly Patients. *First Interim Results of Dutch Cooperative Group HOVON*. *Haematologica* 2008; 93 (Suppl): abstr. 0440
 95. Zemanová, M., Ščudla, V., Hájek, R., Gregorova, E., Minařík, J., Pour, L., Pavlíček, P., Bačovský, J., Píka, T., Adam, Z. Příklad režimu CTD (Cyklofosfamid, Thalidomid, Dexametazon) v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes*, 2008, roč. 14, č. Suppl. 2, s. 38-39.
 96. Zemanova M, Scudla V, Adam Z, Gregora E, Pour L, Minarik J, Pavlicek P, Pika T, Bacovsky J.: Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma. *Neoplasma*. 2008;55(4):345-9.

11. VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S TRANSPLANTACÍ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

Zavedení každé léčebné modality v případě MM potřebuje poměrně dlouhý čas sledování, než lze její přínos zodpovědně a jednoznačně zhodnotit. Je zcela zřejmé, že 10leté přežití nemocných se při použití autologní transplantace zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě (cca 5%) a dosahuje u nemocných mladších 65 let více než 20%.

Je také bohužel jisté, že část vhodných nemocných není k provedení autologní transplantaci lékařem indikována, ať už z neznalosti nebo z pragmatických, ale eticky neakceptovatelných důvodů. Na Slovensku lze pozorovat nižší transplantační aktivitu u této diagnózy a i při v současnosti už přiměřené transplantační kapacitě se nižší počet správně indikovaných nemocných s MM pro autologní transplantaci ve srovnání s ČR nedaří zvyšovat. Je jisté, že provedení autologní transplantace u všech mladších nemocných s MM je postup „lege artis“ a jiné postupy znamenají menší šanci na dlouhodobé přežití nemocného.

11.1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušeně autologní

transplantace (AT; tento název a zkratka budou dále používané) má dnes již více než 20letou historii. Na začátku osmdesátých let znamenalo použití nemyeloablativní dávky melfalanu (140 mg/m^2) bez podpory krvetvorných hematopoetických buněk revoluční průlom s prohloubením léčebné odpovědi včetně vyššího počtu kompletních remisí oproti konvenční léčbě (McEldwain, 1983). Použití AT v dnešní podobě znamenalo zásadní snížení mortality a toxicity a umožnilo eskalaci dávky melfalanu na dnes používaných 200 mg/m^2 (Barlogie, 1986). V 90. letech dvacátého století se celosvětově rozšířilo (v ČR poprvé v roce 1996) používání AT s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití „juniorů“, tedy nemocných s MM do 60-70 let bez kontraindikací tohoto postupu. Dnes lze jistě říct, že se to u nemocných s MM jednoznačně povedlo. Zatímco u jiných diagnóz bylo použití AT zastaveno nebo počet AT klesá, u diagnózy MM je celosvětový trend ve využití této léčebné modality u mladších nemocných stále stoupající.

Autologní transplantace je v dnešní době považována za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 60-70 let dle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V našich podmínkách do 65 let, vždy však s přihlédnutím k biologickému věku nemocného.

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m^2 , nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci, respektive vstupní indukční léčbě (dnes zpravidla jde o kombinovaný režim na bázi nového léku, glukokortikoidů a chemoterapeutika nepoškozující kostní dřev). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a následně podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití thalidomidu a bortezomibu nepoškozují kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový podobně jako časné přihojení štěpu (Cavo, 2005, Lokhorst, 2005, Harousseau, 2005, Jagannath, 2005).

11.2 Srovnání autologní transplantace s konvenční léčbou

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro drtivou většinu nemocných. Lze říct, že je to především díky používanému myeloablativnímu režimu s melfalanem 200 mg/m^2 . Peritransplantační mortalita (TRM; Transplant Related Mortality) je obvykle menší než 3%, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2%. Řada vyspělých center včetně českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1%.

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná. Běžná interní onemocnění nejsou kontraindikací. Kromě nevyzpytatelné bolestivé mukositivity jsou všechny komplikace (především infekce a cytopenie) většinou dobře zvládnutelné. Celý průběh AT je velmi dobře předpověditelný, zářimovaný u nekomplikovaného stavu 14denní hospitalizací s přihojením štěpu kolem 10.-12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně. Do plné kondice se pacient dostává zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky 5 randomizovaných klinických studií (francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC 7 a francouzské MAG 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčby ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí (5%, 15%, 11%, 8% a neuvedeno při konvenční léčbě vs. 22%, 17%, 30%, 44% a neuvedeno při AT), významně delší

dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90 a MRC7; Pethema; mediány 18, 21, 33, 19 a 19 měsíců při konvenční léčbě vs. 28, 25, 43, 31, 24 měsíců při AT) a významně delší celkové přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM90 a MRC7; mediány 44, 53, 56, 42, 50 měsíců při konvenční léčbě vs. 57, 58, 62, 54 a 52 měsíců (Attal, 1996, Child, 2003, Bladé, 2003, Fermand, 2005, Barlogie, 2006).

Díky dlouhodobému používání AT (více než 20 let) lze dnes zhodnotit s odstupem a se znalostí dlouhodobých výsledků přínos této léčebné modality. Za zdůraznění stojí fakt, že ne ve všech randomizovaných klinických studiích byl prokázán její přínos a zjednodušeně je možné říct, že nejintenzivnější konvenční chemoterapie podávána 1 rok (např. ve studii US INT) má podobné dlouhodobé výsledky jako jednoduchá AT (Barlogie, 2006). Přesto je dále všeobecně upřednostňována AT pro řadu níže uvedených výhod.

11.3 Jiné výhody autologní transplantace oproti konvenční léčbě

1. Léčba trvá kratší dobu ve srovnání s konvenční léčbou, která trvá zpravidla 8-12 měsíců. V případě AT je léčba s krátkou indukci zakončena AT významně kratší, přibližně 6-7 měsíců, což je pacienty významně ceněno.
2. Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní dávce závislé toxicity léků, jakou je nepochybně například neuropatie indukovaná léčbou. V rámci objektivit je nutno podotknout, že k dispozici není práce analyzující tuto skutečnost. Jde o názor experta podložený zkušeností. V dnešní době tento fakt stoupá na významu v souvislosti s prodloužením celkového přežití, důrazem na kvalitu života po léčbě a podobným typem nežádoucích účinků u nových léků.
3. Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakovaní AT (Křivanová, 2004), tak k rekonstrukci hematopoézy v případě potřeby a k akutnímu řešení agresivních až fulminantních relapsů provázených hlubokou pancytopenií, kde bychom jinak mohli podat jen kortikoidy. Využití akutní „mini AT“ s podáním melfalanu v dávce 100 mg/m^2 je vysoce účinnou léčebnou metodou, která zachrání nejméně 1/3 nemocných, jinak jistě ztracených a umožní i získat čas na použití nových léků (Krejčí, 2007).

Lze shrnout, že začlenění AT je zásadním léčebným přínosem v primoléčbě, ale je zde řada dalších podstatných skutečností, ovlivňujících jak kvalitu života (doba podávání, menší šance pro vznik určitého typu dlouhodobých nežádoucích účinků), tak zejména dlouhodobé výsledky (možnost řešení očekávaných relapsů, fulminantních relapsů a komplikací typu polékových pancytopenií). Archivované krvetvorné hematopoetické buňky lze považovat za bohatství, kterým je nutno šetřit a vhodně jej používat v indikovaných případech.

O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje a tento léčebný postup je stále zlatým standardem i v roce 2009 pro všechny nemocné, kteří ji mohou podstoupit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

11.4 Použití tandemové autologní transplantace

Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) je méně podstatný problém řešený v pěti randomizovaných klinických studiích (IFM 94 - Attal, 2003, MAG95 - Fermand, 2003, Bologna 96 - Cavo, 2007, GMMG - Goldschmidt, 2005 a HOVON - Sonneveld, 2007) jejíž výsledky shrnuje tabulka 11.1.

Tab. 11.1

Výsledky jednotlivých studií porovnávajících jednu nebo dvě AT.

Studie	Počet pacientů	CR rate (%)		EFS (měsíce)		OS (měsíce)	
		Single vs Double	P	Single vs Double	P	Single vs Double	P
IFM94	399	42 vs. 50	0.1	25 vs. 30	0,03	48 vs. 58	0,01
MAG95	227	39 vs. 37	NS	31 vs. 33	NS	49 vs. 73	0,14
Bologna96	220	31 vs. 43	NS	21 vs. 31	0,02	56 vs. 60	NS
GMMG	261	–	–	23 vs. NR	0,03	–	–
Hovon22	303	13 vs. 28	0,002	20 vs. 22	0,01	55 vs. 50	NS

Výsledky tandemové AT byly lepší v případě léčebné odpovědi ve 3 (*IFM94, Bologna a HOVON*) z 5 studií, v prodloužení doby do relapsu ve 3 (*IFM94, Bologna a GMMG*) z 5 studií a v prodloužení celkového přežití ve 2 (*IFM94, MAG95*) z 5 studií. Data z největší z těchto studií s 399 zařazenými nemocnými, francouzské studie IFM 94, potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro podskupinu nemocných nedosahující velmi dobré léčebné odpovědi (VGPR; pokles M-Ig ≥ 90 %) po provedení první AT (*Harousseau, 2005*). Podobně Cavo et al. prokázal, že přínos tandemové transplantace byl významný především ve skupině nemocných, kteří nedosáhli po první AT tzv. „nearCR“ s M-Ig bez možnosti kvantifikace a jen pozitivní imunofixací (*Cavo, 2007*). Bohužel však ani dvě AT nevedou k zásadnímu prodloužení klidového období. Prodloužení doby do relapsu o 2-10 měsíců je často podrobováno kritice jako nedostatečný argument pro riziko a úsilí související s časnou druhou autologní transplantací. V případě relapsu po delším klidovém období lze přitom AT účinně opakovat (*Křivanová, 2004*) a asi nikdy nebude objasněno, který z obou postupů je lepší (druhá odložená vs tandemová AT). Randomizovaná studie, srovnávající účinek transplantace provedené buď ihned po dosažení první remise, nebo až při prvním relapsu, neprokázala rozdíl v celkovém přežití. Prokázala však delší trvání první remise, a tedy lepší kvalitu života pacientů při použití této léčebné modalitě ihned zpočátku léčby (*Ferland, 1998*).

U prognosticky nepříznivé skupiny nemocných není tandemová AT přínosem (*Harousseau, 2005*).

Závěrem lze konstatovat, že na základě výše uvedených výsledků je provedení tandemové AT plně indikované. Jde o základní zvažovaný léčebný postup u nemocných, u kterých není dosaženo velmi dobré parciální remise po první AT a nejsou na základě průběhu první AT důvodné obavy, že průběh časně druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vysoké riziko TRM a další komplikací (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Neboť jak následně vyplývá ze studie srovnávající udržovací léčbu thalidomidem s provedením druhé AT (v rámci tandemové) může být použití thalidomidu účinnější (*Abdelkefi, 2008*).

11.5 Vysokodávkové myeloablativní režimy pro autologní transplantace

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m²; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM. Tato dávka je optimalizovaná co do účinnosti a toxicity. Dosavadní pokusy překonat tento režim selhaly.

Některá centra přidávala v minulém století k chemoterapii nejdříve celotělové ozáření, to však jen zvyšovalo toxicitu léčby, ale nezlepšovalo její výsledky (*Lokhorst, 1999*). Analýzy z registru EBMT (*Bjorkstrand, 2001*) i výsledky randomizované klinické studie IFM95-02 potvrzují výhody použití melfalanu. Ve studii IFM95-02 bylo randomizováno celkem 282 nemocných do 2 skupin: MEL200 vs MEL 140/m² + TBI (total body irradiation) 8Gy. V rameni Mel200 bylo signifikantně kratší příhopení, menší nutnost podání transfuzí a kratší doba hospitalizace. Především však byla signifikantně nižší četnost těžké mukosi-

tidy. Doba do relapsu byla v obou ramenech podobná (21,0 vs. 20,5 měsíce, p= 0,6), ale celkové přežití s mediánem sledování 45 měsíců bylo lepší v rameni s MEL200 (65,8% vs. 45,5%; p=0,05). Přestože nešlo jednoznačně označit za důvod kratšího celkového přežití použití režimu s TBI, byla v této jediné randomizované klinické studii jednoznačně prokázána výhoda použití režimu MEL200 (*Moreau, 2002*).

Podobně byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými cytostatiky, jejichž detailní popis je nad rámec těchto doporučení. Není k dispozici žádná práce prokazující lepší výsledky s menší toxicitou než režim MEL200. Snad nejčastěji byla zkoušena kombinace BU/MEL v různých dávkách (Busulfan 10 až 16 mg a melfalan 100-140 mg/m²). Typickým příkladem, na kterém lze vysvětlit výhodnost režimu MEL200, je studie španělských kolegů (Spanish Myeloma Group/PETHEMA) a jejich studie MM200, ve které byl na základě vstupních pilotních studií a „dobrých zkušeností s malým počtem nemocných“ použitý myeloablativní režim „BU/MEL“ (Busulfan 14 mg a melfalan 140 mg/m²). Již v průběhu studie však byl nahrazen klasickým režimem MEL200. Stalo se tak z důvodu významně vyšší četnosti venookluzivní nemoci, která měla při použití režimu BU/MEL četnost 8% a TRM 2% oproti 0,4% s TRM 0,2% při použití režimu MEL200 (*Carreras, 2007*).

Jednou z logicky zkoumaných cest byla snaha zvýšit dávku melfalanu. Je jisté, že dávka melfalanu musí být při renální insuficienci z důvodů rizika těžké mukositivity snížena na nejméně 100–140 mg/m² (*Badros, 2001*). Mukozitida je i limitující toxicitou při zvyšování dávky melfalanu na 220 mg/m² nebo dokonce 240 mg/m². V současné době nejsou k dispozici jednoznačná data pro zvyšování dávky. V randomizované studii IFM 99-04 bylo s dávkou MEL220 v rámci myeloablativního režimu využito i podání IL-6. Dávka melfalanu 220 mg/m² byla podána s dobrou tolerancí, ale přidání IL-6 výsledky nezlepšilo (*Moreau, 2006*). Eskalace dávky melfalanu je pravděpodobně možná, ale riziko mukositivity se jistě zvyšuje. Pokud nebudou k dispozici účinné profylaktické léky zabírající mukozitidě nebo mukozitidu rychle hojící (zkoumaný je nyní např. palifermin v randomizované studii), není tato taktika pravděpodobně všeobecně rozšiřitelná. Především však dosud chybí důkaz lepší léčebné účinnosti dávky vyšší než 200 mg/m².

11.6 Snížení kontaminace myelomých buněk ve štěpu kmenových hematopoetických buněk

Čištění (purging) odseparovaných krevetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) má za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Tento postup byl v devadesátých letech technicky dořešen pro klinické použití se zaměřením především na pozitivní selekci CD34+ buněk. V klinické praxi tak dojde ke snížení počtu nádorových buněk až o 5 logaritů, v jedné z randomizovaných studií činil medián 2,2 logs s rozpětím 0,77-5,96 (*Bourhis, 2007*). Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích (*Bourhis, 2007, Stewart, 2001*), které tuto hypotézu nepotvrdily. Máme tedy k dispozici opakované důkazy, že použití ekonomicky nákladného „pur-

gingu“ dosahuje celkově podobných léčebných výsledků (Bourhis, 2007, Stewart, 2001), navíc jsou bohužel nemocní díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí. V randomizované studii publikované Bourhisem a spol. byla četnost závažné časné infekce signifikantně vyšší při použití selekce CD34+ buněk (13 vs. 2 pacienti; $p=0,02$) a rovněž peritransplantační úmrtnost byla vyšší (3 pacienti vs. 0). Nejnověji bylo prokázáno, že míra kontaminace štěpu myelomovými buňkami nemá žádný vliv na prognózu nemocných (Ho, 2008).

Lze shrnout, že v současné době tedy nemá „purging“ v klinickém použití žádné místo. Je zjevné, že rozhodující pro relaps onemocnění je reziduální onemocnění v těle nemocného, kde je o několik řádů více nádorových buněk než v kontaminovaném štěpu.

11.7 Režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m²) vhodnou pro seniory

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

Je tedy obecně na zvážení, zda podstupovat zvýšené riziko související s AT u seniorů, které není vyváжено ziskem pro nemocné. Jinou variantou je snížení rizika pomocí úpravy dávky.

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m² melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100-140 mg/m²), která je vhodnou jak pro seniory, tak i pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky a rovněž pro opakovanou transplantaci u nemocného, který mezitím dosáhl vyššího věku. Zásadní výhodou takového režimu je dobrá tolerance nemocnými, především díky minimálnímu výskytu mukozitidy vyššího stupně než 2. Nejvíce prozkoumaným režimem je režim s 50% redukcí melfalanu na 100 mg/m² (MEL100). Boccadoro a spol. prokázali přínos i schůdnost u seniorů, když tuto léčebnou modalitu chtěli rozšířit i na skupinu nemocných nad 65 let, neboť více než 2/3 nemocných s MM jsou starší než 65 let a v 90-tých letech neměli žádnou jinou léčebnou alternativu než konvenční léčbu s neuspokojivými výsledky.

V randomizované studii se 194 nemocnými prokázala italská skupina přínos AT s dávkou 2x MEL100 oproti režimu melfalan + prednison (Palumbo, 2004). Signifikantně byly zlepšeny všechny klíčové parametry: near CR 6% vs. 25% ($p=0,0002$), doba do relapsu ve 3 letech 16% vs. 37% a celkové přežití ve 3 letech 62% vs. 77% ($p < 0,001$). Podstatné bylo, že zlepšení bylo průkazné i ve skupině od 65-70 let (medián celkového přežití 37,2 vs. 58,0 měsíce). Jejich postup byl využit následně ve francouzské studii IFM 99-06, kde dosáhl režim 2x 100 mg/m² melfalanu s podporou periferních kmenových buněk vyššího počtu léčebných odpovědí oproti standardnímu režimu melfalan + prednison (PR 71% vs. 34%), ale ne však již oproti režimu MPT s přidáním thalidomidu (PR 71% vs. 84%) (Facon, 2005).

Lze shrnout, že provedení AT s použitím režimu MEL200 je u seniorů problematické. Je zatíženo zvýšenými riziky, vysokou TRM a především není prokázána lepší účinnost takového po-

stupu oproti konvenční léčbě. Tato léčba tedy nemůže být považována za standardní postup. Autologní transplantace s redukcí dávky melfalanu MEL100 může být využita při retransplantaci seniorů, u pacientů v těžkém stavu, pacientů s poškozením orgánů (zvláště u pacientů s renální insuficiencí). Je to současně léčebná alternativa u nově diagnostikovaných seniorů, která dosahuje lepších výsledků než konvenční léčba (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Role AT s režimem MEL100 pro seniory je však v dnešní době menší, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky, např. thalidomidu v kombinaci MPT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Jinou pravdou je však skutečnost, že tento režim je jednou z účinných léčebných možností, kterou můžeme zařadit do naší léčebné strategie s cílem zklidnit 4-5 relapsů onemocnění. Možná, že pod vlivem úspěchu nových léků se této možnosti příliš brzy vzdáváme. Je možné, že v rámci optimalizací v kombinaci s novými léky bude nalezen šetrný, ale vysoce účinný režim pro seniory.

11.8 Dlouhodobé výsledky režimů s použitím autologní transplantace

Zavedení AT zásadně zlepšila dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V analýze provedené Brennerem a spol. je sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002-2004 oproti období 1990-1992. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech je 17,4% vs. 11,1%. Zcela zásadní je zlepšení celkového přežití ve skupině pod 50 let (41,3%) a 50-59 let (28,6%). V kontrastu s tím ve skupině 60-69 let a 70-79 let je zlepšení přežití v 10 letech výrazně nižší (15% a 10%) a nad 80 let nebylo pozorováno oproti období 1990-1992 již zlepšení žádné (Brenner, 2007). Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme jej přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí (Hájek, 2007).

Dosažení maximální léčebné odpovědi, nejlépe kompletní remise, je jedním z klíčových cílů léčebné strategie zabudované rovněž do našich nových guidelines. Má zásadní opodstatnění, které jde podpořit řadou publikovaných analýz, z nichž je nejdůležitější vliv na dlouhodobé přežití. Helgi a spol. analyzovali vliv dosažení kompletní remise (CR) u nemocných podstupujících AT v metaanalýze 21 studií a dat od 4990 nemocných (Van Velde, 2007). Pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) a podobně i dobou do relapsu byla jednoznačná a vztahovala se na léčebnou odpověď jak po AT, tak i před AT v prospektivních i retrospektivních studiích provedené metaanalýzy. Do této analýzy byla zahrnuta i data z brněnského centra, která jsou velmi povzbuzující. Při aktualizaci dat s dobou sledování 8,4 roku po provedení AT u 141 nemocných s MM transplantovaných v brněnském centru v období 1996-2002 žije doposud 42% nemocných (60/141) a 23% (27/141) nemocných žije bez relapsu onemocnění. V souboru je celkem 26% (35/134) nemocných, kteří dosáhli po AT kompletní remise. Medián celkového přežití pro celý soubor je 72,6 měsíce. Nejvýznamnějším faktorem pro dlouhodobé přežití bez relapsu MM bylo dosažení CR po transplantaci ($p < 0,001$). Ve skupině 27 žijících pacientů bez relapsu byla CR u 70% (19/27) (Krejčí, 2008). Nakonec uvádíme i zcela mimořádná data z dlouhodobého sledování klinické studie Total Therapy I z Arkansasu. S mediánem sledování 12 let žije 27% (62/231) zařazených nemocných. Celkem 31 nemocných je stále bez relapsu (7% v 15 letech) a 51% (16/31) z nich je v kompletní remisi. Původně přitom dosáhlo kompletní remise 41% nemocných (94/231). Srovnatelné a důležité údaje pro 10leté přežití jsou: doba do relapsu – 15% nemocných, celkové přežití 33%.

Je zcela zjevné, že 10leté přežití nemocných se při použití AT zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě (cca 5%) a dosahuje u nemocných mladších 65 let více než 20%. Dále pak bude v budoucnu zřejmě ještě umocněno použitím režimů s novými léky a optimalizací léčby.

11.9 Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- **Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 65 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita u nemocných, kteří nedosáhli po první AT velmi dobré léčebné odpovědi, tj. poklesu paraproteinu \geq 90% vstupní hodnoty (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Udržovací léčba thalidomidem je nejméně stejně či více účinnou alternativou (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Pacienti ve věku 65–75 let v dobrém celkovém stavu (*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podaném dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Pro tuto věkovou skupinu se však zdá využití konvenčních režimů chemoterapie s přidáním nových léků větším přínosem s menší zátěží (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvázena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*purging*) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (*clearance* < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

11.10 Literatura

1. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman, et al.: Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* Feb 2008; 111: 1805 – 1810.
2. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, et al.: InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 25;349(26):2495-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2004 Jun 17;350(25):2628.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome*. *N Engl J Med* 1996 Jul 11;335(2):91-7.
4. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):600-7.
5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangar, M, Desikan R, Shaver MJ, Fassas A, McConnell S, Muwalla F, Barri Y, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(4):822-9.
6. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R: High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986 May;67(5):1298-301.
7. Barlogie B, Kyle RA, Anderso, KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, McCoy J, Moore DF Jr, Dakhil SR, Lanier KS, Chapman RA, Cromer JN, Salmon SE, Durie B, Crowley JC: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321, *J Clin Oncol* 2006 Feb 20;24(6):929-36. Epub 2006 Jan 23. Erratum in: *J Clin Oncol.*, 2006 Jun 10;24(17):2687.
8. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103: 42a.
9. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, Anaissie E, van Rhee F, Zangari M, Fassas A, Hollmig K, Pineda-Roman M, Shaughnessy J, Epstein J, Crowley J: Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 2006 Apr 1;107(7):2633-8. Epub 2005 Dec 1.
10. Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511-515.
11. Björkstrand B: European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001 Jul;38(3):219-25.
12. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al.: High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. *Blood* 102, 2003, 43a.
13. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G, Salles G, Feremans W, Apperley J, Samson D, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Pico JL, Goldschmidt H: European Group for Blood and Marrow Transplantation. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnose myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved with CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007;92(8):1083-90.
14. Brenner H, Gondos A, Pulte D: Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2521-6. Epub 2007 Sep 27.
15. Carreras E, RosiÉol L, Terol MJ, Alegre A, de Arriba F, García-LaraÉa J, Bello JL, García R, León A, Martínez R, PeÉarrubia MJ, Poderós C, Ribas P, Ribera JM, San Miguel J, Bladé J, Lahuerta JJ; Spanish Myeloma Group/PETHEMA.: Venous-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Dec;13(12):1448-54.
16. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2434-41.
17. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for au-

- tologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 Jul 1;106(1):35-9.
18. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.: MP-Thalidomide Thalidomide and high-dose dose therapy therapy using Melphalan 100 mg/m² for newly diagnosed diagnose myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis of the IFM 99 of the IFM 99-06 trial on 340 patients. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, PL10.07.
 19. Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvie, M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffre.: High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffre. *J Clin Oncol* 2005;23(36): 9227-33.
 20. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131-6.
 21. Femand JP, Alberti C, Marollea, JP: Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma *Hematol J* 2003;4(1):S59.
 22. Goldschmidt H: Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 90:38, 2005 (suppl 1).
 23. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, Koptíková J, Dušek L. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky, *Klinická onkologie*, 20, 2007, Supplement 1 20, 147 – 151
 24. Harousseau JL, Attal M.: High-dose therapy in multiple myeloma. *Hematol J*, 2003;4(3):163-70.
 25. Harousseau JL: Stem cell transplantation in multiple myeloma (0,1,or2). *Curr Opin Oncol* 2005;17(2): 93-8.
 26. Ho J, Yang L, Banihashemi B, Martin L, Halpenny M, Atkins H, Sabloff M, McDiarmid SA, Huebsch LB, Bence-Bruckler I, Giuivi A, Allan DS.: Contaminating tumour cells in autologous PBSC grafts do not influence survival or relapse following transplant for multiple myeloma or B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008.
 27. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
 28. Jagannath S, Durie B, Wolf J, et al.: Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for patients with untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, abstr. 0.725.
 29. Jantunen E.: Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(11):715-20.
 30. Krejci M, Hajek R, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Havlikova K, Mayer J, Vorlíček J.: Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl.1): Abstr. 1358.
 31. Krejci M, Hajek R, Buchler T, Krivanova A, Svobodnik A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J: Simple variables predict survival after autologous transplantation: a single centre experience in 181 multiple myeloma patients. *Neoplasma*. 2007;54(2):143-8.
 32. Krivanova A, Hajek R, Krejci M, Scudla V, Indrak K, Bacovsky J, Buchler T, Svobodnik A, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J; Czech Myeloma Group.: Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft -- a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie*. 2004 Jun;27(3):275-9.
 33. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlson K, Christiansen I, Dahl IM, Gimsing P, Hammerström J, Johnsen HE, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Nielsen JL, Tangen JM, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006 May;133(4):389-96.
 34. Lokhorst HM, Breitzkreuz B, van der Holt E, et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin , dexamethasone and HD melphalan in patients wit multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
 35. Lokhorst HM, Sonneveld E, Verdonck LF: Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology* 106, 1999, 18-27.
 36. McElwain TJ, Powles RL: High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983 Oct 8;2(8354):822-4.
 37. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):731-5.
 38. Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, Marit G, Fuzibet JG, Doyen C, Voillat L, Berthou C, Ketterer N, Casassus P, Monconduit M, Michallet M, Najman A, Sotto JJ, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome group.: Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):397-403.
 39. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregnò P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Capella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 Nov 15;104(10):3052-7.
 40. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, Cornelissen JJ, Schaafsma MR, van Oers MH, Wijermans PW, Westveer PH, Lokhorst HM; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007 Jul;92(7):928-35.
 41. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, Freytes C, Stadtmauer E, Tarantolo S, Sahebi F, Stiff P, Meharchard J, Schlossman R, Brown R, Tully H, Benyunes M, Jacobs C, Berenson R, White M, DiPersio J, Anderson KC, Berenson J: Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3771-9.
 42. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M.: Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-406.

12. ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

12.1 Základní informace o léčbě s pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu (MM), a to především z důvodů značné toxicity (Gahrton, 1996, Harrousseau, 2005) a pouze malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21-38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce. Udávané celkové přežití 3 roky po alogenní transplantaci je 56 %, na křivce přežití nebylo pozorováno plató (Gahrton, 2001).

12.2 Stávající indikace alogenní transplantace

Alogenní transplantace u MM nepatří dle doporučení EBMT z roku 2005 ke standardní léčebné indikaci, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta. Alogenní transplantace od nepřibuzného HLA identického dárce, případně nepřibuzného dárce s 1 HLA neshodou by měla být prováděna pouze v rámci klinických studií (Ljungman, 2006).

12.3. Přínos režimů s redukovanou intenzitou

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

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

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

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

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

Provedení alogenní transplantace u MM pacientů relabujících po předchozí autologní transplantaci je možné a má význam především u chemosenzitivního relapsu nemoci (Einsle, 2003). Ovšem dle dostupných klinických studií nemá tato léčebná varianta zcela jednoznačný přínos například ve srovnání s provedením další autologní transplantace v rámci terapie relapsu MM, pokud jde o dobu do dalšího relapsu či celkové přežití (Qazilbasch, 2006, Elice, 2006). Jednalo se však o menší soubory pacientů a randomizované studie v této oblasti neexistují (Bensinger, 2006).

Současné poznatky o alogenní transplantaci u MM shrnuje práce z roku 2008 (Gahrton, 2008), je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, význam dosažení molekulární remise, dále je zde uveden přehled nerandomizovaných studií u režimů s redukovanou intenzitou, přehled prospektivních studií srovnávajících režimy s redukovanou toxicitou s autologní transplantací a dále jsou diskutovány možnosti, jak zlepšit výsledky alogenní transplantace (infuze dárčových lymfocytů, možné využití nových léků (bortezomib, lenalidomid), dále využití NK buněk k modulaci reakce štěpu proti hostiteli a zvýšení protimyelomového efektu a další. Je zdůrazněno, že hlavní limitací myeloablativní alogenní transplantace u MM je stále vysoká peritransplantační mortalita, a proto její provedení nelze všeobecně doporučit vyjma klinických studií u vybraných skupin pacientů v kombinaci s novými léky či jinou terapií. Ze 4 klinických studií, které srovnávaly provedení autologní transplantace a následně alogenní transplantace po RIC s provedením dvou autologních transplantací, bylo popsáno signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí u 2 studií ze 4, signifikantní prodloužení doby do relapsu u 2 studií ze 4 a významné prodloužení celkového přežití u 2 studií ze 4 (Garban, 2006, Bruno, 2007, Rosinol, 2008, Bjorkstrand, 2008). Je zapotřebí delší doby sledování pacientů k definitivnímu zhodnocení výsledků.

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu zůstává kontroverzní. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita po myeloablativním režimu významně omezuje použití alogenní transplantace v rámci terapie první linie u MM. Režimy s redukovanou intenzitou mají sice významně nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, na druhé straně ovšem nemají dostatečný antimyelomový efekt, byl popsán významně vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM. Před alogenní transplantací RIC režimem je proto doporučována významná redukce nádoro-

rové masy, kterou zabezpečí například provedení autologní transplantace (Harrouseau, 2007).

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

12.4 Doporučení pro alogenní transplantaci

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

12.5 Literatura

1. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M et al.: Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation *Haematologica*, 89, 2004, 717-741.
2. Bensiger WI: The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 20, 2006, 1683-1689.
3. Björkstam B, Iacobelli S, Hegenbart U et al.: Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 41, 2008, S38.
4. Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al.: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med* 356, 2007, 1110-1120.
5. Crawley C, Iacobelli S, Björkstam B et al.: Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109, 2007, 3588-3594.
6. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105, 2005, 1532-4539.
7. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br. J. Haematol* 121, 2003, 411-418.
8. Elice F, Raimondi R, Tosi T et al.: Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am. J. Hematol* 81, 2006, 426-431.
9. Garban F, Attal M, Michallet M et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 107, 2006, 3474-3480.
10. Gahrton G: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol* 92, 1996, 251-254.
11. Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit J Haematol* 113, 2001, 209-216.
12. Gahrton G, Björkstam B: Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 93, 2008, 1295-1300.
13. Harrouseau JL: The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transpl* 40, 2007, 1123-1128.
14. Harrouseau JL, Moreau P, Attal M et al.: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol* 18, 2005, 603-618.
15. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavvazana-Calvo M et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definition and current practise in Europe. *Bone Marrow Transpl* 37, 2006, 439-449.
16. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A et al.: A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112, 2008, 3591-3593.
17. Qazilbash MH, Saliba R, de Lima M et al.: Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 106, 2006, 1084-1089.

13. UDRŽOVACÍ A KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

13.1 Vývoj v oblasti od roku 2005

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčbu doznal v posledních letech určitý posun. Navazuje na úspěch s použitím nových léků v indukci a souvisí s relativně limitovanou možností použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity. Třebaže nejméně tři klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nově byly zahájeny klinické studie s lenalidomidem, jehož toxický profil je pro udržovací léčbu asi z dostupných léků nejhodnější, třebaže není optimální (Palumbo, 2008).

Pod pojmem **udržovací léčba** dnes rozumíme dlouhodobou léčbu (více jak dva roky) zpravidla podávanou až do relapsu onemocnění s hypotetickým cílem blokovat interakce vedoucí k nové aktivitě onemocnění, třebaže nádorové buňky jsou v těle nemocného. Pod pojmem **konsolidační léčba** rozumíme časově ohraničené podávání jednoho či více léků s cílem snížit nádorovou masu v těle na minimum.

Tato léčebná strategie souvisí spíše s naší nedokonalostí při definování kompletní remise, která při stávajících kritériích znamená, že v těle ještě může zůstat po dosažení kompletní remise s negativní imunofixací až 10 miliard nádorových buněk. Cílem konsolidační léčby je přes naši „definiční slepotu“ vyvinout snahu snížit počet nádorových buněk na minimum. Skutečností je, že některé pracně studie využívající PCR technologie prokazují prohlubování remise na molekulární remisi po konsolidační léčbě nebo alogenním přístupu (Galimberti, 2005, Palumbo, 2008).

Rozhodující je tedy v současné době skutečnost, že potenciál současné indukční léčby je dosažení nejméně parciální remise onemocnění u 90%-100% nemocných s MM pomocí kombinovaných režimů s novými léky. Velká část nemocných, 40-50%, dosáhne kompletní remise, a má tak základní předpoklad pro dlouhodobé přežití. Paušální podávání udržovací či konsolidační léčby u nemocných s MM doposud přineslo v historii jen další zatížení nemocných, a to byly výsledky vstupní léčby zásadně horší.

Udržovací či konsolidační léčba tedy, až na výjimky níže zmíněné, nemá v rutinní praxi doposud místo. Je stále ve středu zájmu expertů. Běží řada klinických studií, které se této problematice věnují. Lze však jasně vidět trend, který vychází ze současných léčebných úspěchů, poznatků a zkušenosti z historie. Zjednodušeně lze říci, že se upřednostňuje spíše krátkodobá konsolidační léčba, v rámci které se zkoušejí nové účinné léky. U nemocných, kteří dosáhli dobré léčebné odpovědi se o smysluplnosti udržovací léčby pochybuje a nadále se mimo klinické studie v rutinní praxi nedoporučuje. Kvalita života nabývá stále více na významu. Nemocný proto není zpravidla zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou.

13.2 Thalidomid v udržovací a konsolidační léčbě

Thalidomid byl testován v řadě studií, v některých byl podáván jak v rámci indukční, tak následně i udržovací léčby, přehled uvádí Durk (2006). Pro výstupy do rutinní praxe má význam jen několik klinických randomizovaných studií. Nejprve Barlogie a spol. prokázal, že vysoká udržovací léčba (400 mg) může být pro nemocné po transplantaci léčbě přínosem (Barlogie, 2006). Při dlouhodobém sledování (8 let) byly vidět rozdíly jak v době do relapsu (5 let PFS: 56% vs 44%; $p=0,01$), tak v celkovém přežití (OS: 65% vs 65%; $p=0,90$ s trendem pro delší přežití v rameni s thalidomidem ($p=0,002$) (Zangari, 2008). V klinické studii fáze III, organizovaná skupinou Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM), bylo prokázáno, že thalidomid podávaný po ukončení chemoterapie má potenciál prodloužit přežití (Attal, 2006). Z udržovací léčby thalidomidem měla přínos jen podskupina nemocných s nedostatečnou léčebnou odpovědí (< velmi dobrá parciální remise) a jen podskupina nemocných, která neměla pozitivní nálezy pro delecii či monosomii chromozomu 13. Randomizovaná studie tuniských autorů porovnávala přínos druhé autologní transplantace oproti udržovací léčbě thalidomidem. Do studie bylo zařazeno celkem 195 nemocných, kteří po primoléčbě thalidomidem a dexametazonem absolvovali autologní transplantaci s přípravným režimem 200 mg/m². Po transplantaci byli pacienti randomizováni do dvou ramen: A = během šesti měsíců druhá autologní transplantace se stejným přípravným režimem, B = udržovací léčba thalidomidem v dávce 100 mg denně se zahájením tři měsíce od první transplantace. Při mediánu sledování 33 měsíců bylo tříleté celkové přežití 65% v rameni A a 85% v rameni B ($p=0,04$) a tříleté přežití bez progresse bylo rovněž vyšší v rameni B. Čínilo 85% oproti 57% v rameni A ($p=0,02$). V rameni s udržovací léčbou thalidomidem bylo rovněž dosaženo statisticky signifikantně většího počtu léčebných odpovědí typu CR a VGPR ($p=0,04$) (Abderrahman, 2008). V této studii bylo prokázáno, že udržovací léčba po jedné transplantaci je vhodnou a lepší alternativou pro tandemovou transplantaci.

V poslední studii prokázali Spencer a spol. přínos udržovací léčby 200 mg thalidomidu (Spencer, 2006), ale studie doposud „in extenso“ nebyla publikována.

Existují i kombinované režimy udržovací léčby s thalidomidem. V randomizované klinické studii MP vs TD dostali nemocní následně udržovací léčbu interferonem alfa vs. interferonem s thalidomidem. Zatím nejsou výsledky zcela zanalyzovány, ale zdá se, že ani jeden z typů udržovací léčby neměl pro nemocné zásadní přínos (Ludwig, 2008). Z výsledků italské randomizované studie s velmi limitovaným počtem nemocných (52 vs 52 nemocných randomizováno) vyplývá, že udržovací léčba pomocí kombinace thalidomid dexametazon byla lepší než kombinace interferon alfa a dexametazon (Offidani, 2008).

Dnes víme, že thalidomid není optimálním lékem pro udržovací léčbu. Jeho toxický profil, především neuropatie, vedou k přerušení léčby v prvním roce u více než 1/3 nemocných (Hájek, 2005). Je třeba vzít v úvahu i to, že závažná neuropatie by

mohla zablokovat použití nových léků pro léčbu relapsu. V roce 2008 je krátkodobá konsolidační léčba thalidomidem považována za léčbu s prokázaným účinkem, která díky svému časovému omezení a průkazu účinku u nemocných, kteří nedosáhli velmi dobré léčebné odpovědi, může být ještě dobře tolerovaná a přitom pro nemocného přínosná. Vše má své limity podobně jako naše znalosti. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomidem mimořádně dobře snáší po řadu let (Maisnar, 2007). Pokud by šlo dopředu takovou skupinu definovat a následně definovat podskupinu mající skutečný přínos z thalidomidu, byl by to optimální model pro praxi. Je téměř jisté, že to není skupina nemocných s delecí či monosomií chromozomu 13 (Attal, 2006).

V našich doporučeních je tedy thalidomid v dávce 100 mg denně doporučen: a) u seniorů při dobré toleranci, pokud nedosáhli velmi dobré remise onemocnění po indukční léčbě; b) u juniorů jako alternativa druhé (tandemové) autologní transplantace, pokud nedosáhli velmi dobré remise onemocnění. Zde by měla být tato léčba upřednostněna u všech nemocných, kteří měli při první transplantaci závažnější komplikace (těžší mukozitida či jiná GIT toxicita, sepse), nebo nemocných, kteří mají limitované množství krvetvorných buněk v zásobě a chceme je rezervovat pro případ relapsu onemocnění. Doba podávání je doporučena maximálně 1 rok (názor expertů). Třebaže randomizované studie byly zaměřeny na dlouhodobější udržovací léčbu, toxicita léku je významným faktorem a asi 2/3 nemocných musí léčbu přerušit v prvním roce udržovací léčby.

13.3 Interferon alfa v monoterapii

Udržovací léčba interferonem alfa již není v guidelines České myelomové skupiny dále doporučována. Nové léky jsou účinnější. Kvalita života nemocných je bez podávání interferonu dlouhodobě nepochybně vyšší. Mnoho studií, včetně naší klinické studie 4W a CMG 2002, testovalo účinek interferonu alfa podávaného v rámci udržovací léčby po ukončení indukční chemoterapie (Mandelli, 1990, Browman, 1995, Westin, 1995, Joshua, 1997, Drayson, 1998) anebo po vysokodávkové chemoterapii (Cunningham, 1998, Bjorkstrand, 2001, Hájek, 2002 a 2007). 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. Velká randomizovaná studie v USA neprokázala přínos interferonu alfa ani po transplantaci, ani po konvenční léčbě (Barlogie, 2003). Publikovaná data neukazují na statisticky významně lepší odpověď nebo delší přežití v žádné podskupině pacientů. Nejsou známy žádné údaje o optimálním trvání udržovací léčby interferonem alfa, jehož podání je spojeno s nežádoucími účinky, které u části nemocných snižují výrazně kvalitu života.

13.4 Kombinovaná udržovací léčba: interferon alfa a glukokortikoidy

Kombinovaná udržovací léčba interferonem alfa a glukokortikoidy není v guidelines České myelomové skupiny od roku 2005 doporučována. Byla testována v několika studiích, z nichž vyplynulo, že kombinace nízké dávky prednisonu, 25 mg 3x týdně spolu s 3 mil. j. interferonu alfa nepřinesla signifikantní prodloužení remise a přežití (Ludwig, 2005), zatímco kombinace uvedené dávky interferonu alfa s 50 mg prednisonu vedla ve studii SWOG k prodloužení mediánu remise z 9 na 19 a délky

přežití z 46 na 57 měsíců (*Salmon, 1998*). V italské studii k uvedené standardní udržovací dávce interferonu alfa přidali 40 mg dexametazonu vždy první 4 dny v měsíci. Medián remise byl o 7 měsíců delší (*Boccardo, 1997*).

Klinická studie 4W srovnávala sekvenční podávání tříměsíčních bloků interferonu alfa a měsíčního bloku dexametazonu s monoterapií interferonem alfa. Mezi uvedenými bloky byla vždy měsíc pauza. Mezi oběma způsoby nebylo signifikantního rozdílu v délce remise (*Hájek, 2002*).

Z uvedených prací lze usoudit, že vyšší dávky glukokortikoidů přidané k interferonu alfa mohou potencovat vliv interferonu alfa na délku remise i přežití, ale výsledky randomizovaných studií nejsou jednoznačné. Vysoké a dlouhodobě podávané dávky glukokortikoidů však způsobují u mnohých osob závažné nežádoucí účinky, což je zřejmě důvodem nevelkého počtu studií, testujících tento způsob udržovací léčby. Vzhledem k potenciálním komplikacím a skutečnosti, že tyto výsledky mají platnost jen při použití konvenční léčby pomocí cytostatik před érou nových léků, nelze tyto postupy jednoduše doporučit v době, kdy vysoké procento nemocných dosáhne velmi dobré léčebné odpovědi díky použití nových léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V této době nejsou dostupné jednoznačné údaje umožňující identifikovat pacienty s pravděpodobným významným přínosem interferonu alfa, ani údaje umožňující definovat optimální dávku a délku léčby.

13.5 Konsolidační léčba konvenční chemoterapií

Hodnocení přínosu konsolidační léčby konvenční chemoterapií bylo cílem randomizované multicentrické studie CMG 2002 organizované Českou myelomovou skupinou. Do této studie bylo zařazeno celkem 545 pacientů. První analýza byla provedena u celkem 269 pacientů zařazených do této studie do konce roku 2005. Pacienti po absolvování autologní transplantace s přípravným režimem melfalan v dávce 200 mg/m² byli randomizováni do dvou ramen: rameno IFN = udržovací léčba interferonem alfa v dávce 3x3 MU s.c. týdně, rameno CED = konsolidační léčby čtyřmi cykly chemoterapie CED (cyclophosphamide 300 až 400 mg/m² i.v., etoposide 30–40 mg/m² i.v., dexamethasone 40 mg den 1–4; 4,8,12 a 16 měsíc po transplantaci) s následnou udržovací léčbou interferonem. Medián sledování činil 41 měsíců. Nebyly prokázány žádné rozdíly v době do progresu (TTP), době trvání léčebné odpovědi (DOR) ani bezpříznakovém přežití (PFS) mezi jednotlivými skupinami. Mediánu celkového přežití nebylo zatím dosaženo (25 percentil činil 40,8 měsíců pro všechny pacienty) (*Hájek, 2007*). Přínos konvenční konsolidace DCEP (Dexamethasone 40 mg/den p.o., den 1-4; cyclophosphamide 300 mg/m²/den i.v., den 1-4) ; etoposide (30 mg/m²/den i.v., den 1-4); cis-platin (75 mg/m²/den i.v., den 1-4), hodnotila i studie nazvaná Total Therapy 2 (TT2) autorů z Arkansasu. Do ramene s konsolidační konvenční chemoterapií bylo zařazeno celkem 345 pacientů, kteří byli porovnání s historickým souborem 231 pacientů zařazených do studie Total Therapy I (TT1). Pacienti ve studii TT2 absolvovali tandemovou autologní transplantaci s následnou konsolidační chemoterapií DCEP. Po delší době sledování byly lepší výsledky při použití konsolidace v TT2 studii oproti TT1 studii jak při hodnocení doby do relapsu (2,6 vs. 5,7 roku), tak při celkového přežití (4,8 vs. 8,0 roku). Tyto výsledky byly významně rozdílné u skupiny nemocných bez prognosticky nepříznivých chromozomálních abnormalit (*Zangari, 2008*). Nerandomizovaná studie marylandských autorů hodnotila přínos konsolidace po autologní transplantaci pomocí režimu DCEP+/-G (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin+/-gemcitabine) 3. a 9. měsíc po autoPBSCT v kombinaci s dvěma cykly DPP režimu (dexamethasone, cisplatin, paclitaxel) 6. a 12. měsíc po transplantaci. Celkem 50 % pacientů však nebylo pro toxicitu schopno dokončit léčbu dle protokolu studie

(*Gojo, 2006*). Nejnověji neprokázala přínos konsolidace DCEP po režimu VAD či režimu Velcade – dexametazon francouzská IFM (*Harrousseau, 2007*).

Uvedené práce hodnotící přínos konsolidační léčby konvenční chemoterapií neprokázaly její zásadní přínos pro pacienty. Může dojít k zlepšení léčebné odpovědi, což však nemá vliv na celkové přežití pacientů. Toxicita chemoterapie je značná a rovněž snížení kvality života je při standardní chemoterapii nezanedbatelné. Při nedosažení CR (nejméně VGPR) po auto PBSCT by měla být upřednostněna udržovací nebo konsolidační léčba účinnými léky či kombinacemi (na bázi thalidomidu nebo bortezomibu). Konsolidační léčba konvenčními cytostatickými režimy nemá význam.

13.6 Konsolidační léčba a udržovací léčba režimy s účinnými léky

V této chvíli se intenzivně zkouší udržovací a konsolidační léčba režimy s vysoce účinnými léky, bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem. Role thalidomidu je uvedena výše. Probíhá řada klinických studií s bortezomibem a lenalidomidem a čeká se na zásadní výstupy. Data italské studie využívající léčebný účinek konsolidačního režimu (4x VTD) jednoznačně dokazují, že i u 40 nemocných v kompletní (CR) či velmi dobré parciální remisi (VGPR) po autologní transplantaci dokáže účinná konsolidační léčba dále významně remisi zlepšit. Je-li k dispozici možnost monitorace hloubky remise na molekulární úrovni, pak lze prokázat i dosažení molekulární remise onemocnění (*Palumbo, 2008*). Celkem 36% nemocných s VGPR zlepšilo léčebnou odpověď na CR, 12% z nearCR na CR. Po dvou cyklech režimu VTD došlo k dosažení molekulární remise u 17% nemocných, respektive u 22% po ukončení léčby. To jsou výsledky, které byly ojediněle pozorované jen po úspěšné allogenní transplantaci.

Podobně je velmi intenzivně zkoumaná možnost využití lenalidomidu po ukončení indukční léčby, ale data doposud nejsou známá.

Je-li naším prvním léčebným cílem dosažení maximální léčebné odpovědi (nejméně VGPR a nejlépe CR), pak je racionální úvahou s cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, použití 3 cyklů režimu na bázi bortezomibu jako konsolidační léčby u nemocných, kteří reagovali na léčbu režimem bez bortezomibu, ale nedosáhli kompletní remise. A podobně lze obdobně použít režim na bázi thalidomidu, není-li preferovaná roční udržovací léčba u nemocných, kteří budou léčeni primoterapií na bázi bortezomibu. Tato léčebná strategie s cílem dosažení kompletní remise u co největšího počtu nemocných s MM umožňuje využít maximálního stávajícího potenciálu nových léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

13.7 Doporučení k udržovací nebo konsolidační léčbě

- U nemocných, kteří dosáhli léčebné odpovědi kompletní remise, není doporučována žádná konsolidační či udržovací léčba (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Thalidomid je účinným lékem v krátkodobé udržovací léčbě nemocných, kteří nedosáhli kompletní remise onemocnění po léčbě. Doporučenou dávkou je 100 mg denně po dobu jednoho roku. Tuto dávku lze při mimořádně dobré toleranci podávat i dlouhodobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Je-li cílem léčebné strategie u daného nemocného dosažení kompletní remise, je použití 3 cyklů režimu na bázi jiného léku než v indukci jako konsolidační léčby u nemocných, kteří reagovali na léčbu, ale nedosáhli kompletní remise, možné (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

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

13.8 Literatura

1. Abderrahman A, Saloua L, Lamia T et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111:1805-1810.
2. Attal M, Harousseau JL, Layvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3294.
3. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmig K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo G, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J: Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
4. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103: 42a.
5. Bjorkstrand BB, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511-515.
6. Boccadoro M, Argentino C, Avvisati L et al.: Melphalan plus prednisolone followed by interferon alfa plus dexamethasone maintenance therapy improves remission duration of myeloma patients. *Blood* 90, 1997, 10, Suppl. 1, s. 355A, abstr. č. 1586.
7. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 2354-2360.
8. 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.
9. Drayson MT, Chapman CE, Dunn JA et al.: MRC trial of alfa2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 101, 1998, 195-202.
10. Dürk HA: Maintenance therapy for multiple myeloma with particular emphasis on thalidomide. *Onkologie* 2006; 29: 582-590.
11. Galimberti S, Benedetti E, Morabito F, Papineschi F. et al.: Prognostic role of minimal residual disease in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Leuk Res.* 2005;29(8):961-966.
12. Gojo I, Meisenberg B, Guo C, Fassas A, Murthy A, Fenton R, Takebe N, Heyman M, Philips GL, Cottler-Fox M, Sarkodee-Adoo C, Ruehle K, French T, Tan M, Tricot G, Rapoport AP. Autologous stem cell transplantation followed by consolidation chemotherapy for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006 Jan;37(1):65-72.
13. Hájek R, Krejčí M, Ščudla V, Bačovský J et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie "4W" České myelomové skupiny. *Klinická onkologie* 2002 (Supplement), 21-28.
14. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M.: Thalidomid. *Klin farmakol Farm.*, 2005, 19, 43-46.
15. Hájek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patients after Autologous Transplantation. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
16. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hullin C, Facon T, Webb I, and Moreau P: VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
17. Joshua DE, Penny R, Matthews JP 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.
18. Ludwig H, Fritéz E: Interferon alfa in multiple myeloma. Summary of treatment results and clinical implications. *Acta Oncol.* 2000, 39, 815-821.
19. Ludwig H, Hájek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Oct 27. [Epub ahead of print].
20. Ludwig H, Spicka I, Klener P, Greil R, et al.: Continuous prednisolone versus conventional prednisolone with VMCP-interferon-alpha2b as first-line chemotherapy in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;131(3):329-337.
21. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, Bláha V, Malý J, Hájek R.: Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol.* 2007, 79(4):305-309
22. 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.
23. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(4):1020-34.
24. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Piersantelli MN, Gentili S, Galièni P, Visani G, Alesiani F, Catarini M, Brunori M, Samori A, Burrattini M, Centurioni R, Ferranti M, Giuliadori L, Candela M, Mele A, Marconi M, Leoni P. : Thalidomide-dexamethasone versus Interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol.* 2008 Nov 13. [Epub ahead of print].
25. Palumbo A, Cavallo F, Pagliano G, Santo L, et al: Early consolidation with bortezomib, thalidomid and dexamethasone in MM patients in CR or VGPR following autologous transplantation induced molecular remissions. *Haematologica* 2008, 93(Suppl.1): p.76 (Abstr.0190).
26. Salmon SE, Crowley JJ, Balzerzak P, et al.: Interferon versus interferon plus prednisolone remission maintenance therapy for multiple myeloma. A southwest Oncology Study Group. *J. Clin. Oncol.* 16, 1998, 3, s.890-896.
27. Westin J, Rodger S, Turesson I. et al.: Interferon alfa-2b vs. no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Brit. J. Haematol.* 89, 1995, 561-568.
28. Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Haessler J, Crowley J, Barlogie B. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br J Haematol* 2008 May;141(4):433-44.

14. LÉČBA PACIENTŮ SE SELHÁNÍM FUNKCE LEDVIN

14.1 Zásadní taktické informace pro léčbu nemocných se selháním funkce ledvin

Již mírný vzestup kreatininu v séru vždy znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat **okamžitá** intenzivní léčba mající za cíl zabránit vzniku trvalého poškození funkce ledvin (Winearls, 1995). **První snahou lékaře je tedy zachránit ledviny nemocného, což je zásadní a urgentní krok.** Níže, v kapitole 14.3, je uvedena sada základních interních léčebných opatření, jejichž okamžitá aplikace je základní podmínkou k záchraně ledvin. Bez neprodleně podané protimyelomové léčby je však šance na záchranu ledvin velmi malá! Po nezbytných a urychlených diagnostických testech a odběru kostní dřeně je potřeba ihned léčit. Díky dnešním vysoce účinným lékům se zvyšuje šance na záchranu ledvin u více než 50% našich nemocných se závažným poškozením ledvin (Ludwig, 2007). Optimální je podat nejrychleji působící účinný režim bez nutnosti redukce dávek. Za takový režim lze dnes v této situaci považovat kombinaci bortezomibu a dexametazonu, případně jejich trojkombinaci s adriamycinem (Ludwig, 2007). Všechny tři léky se mohou podat samostatně v plné či maximální dávce i při selhání ledvin (viz níže). Méně vhodnou, ale účinnou variantou je režim s thalidomidem a vstupní vyšší dávkou (nejméně 200 mg), neboť se rovněž nemusí redukovat (viz níže). Vstupně lze a asi je obecně vhodné vyčkat s podáním alkylační látky, u které jsou nezbytné redukce dávek (viz níže).

Lze shrnout, že zásadním činem lékaře zvyšující šanci na záchranu ledvin nemocného je jeho rychlá reakce, použití všech standardních opatření a vysoce účinné kombinované léčby, umožňuje-li to stav nemocného. Nejsou-li například k dispozici akutně nové léky (bortezomib, thalidomid, lenalidomid), tak i „starý dobrý“ režim VAD, který se dnes již běžně nepoužívá, je v plné dávce dobrou alternativou, neboť i u tohoto režimu není nutná redukce dávek. Důležité je léčit, nečekat, neváhat!

14.2 Základní epidemiologické a patofyziologické informace

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

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

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

Následující doporučení vyplývají ze zkušenosti hematologů a nefrologů. Publikovaných údajů je v této oblasti relativně

málo, takže většina doporučení je na úrovni stupně doporučení C, úroveň důkazu IV.

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

14.3 Iniciální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l/ 24 hodin (MRC, 1984, MacLennan, 1989, Ganeval, 1992). Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu jsou kontrolovány měřením centrálního žilního tlaku.

Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například větších dávek nesteroidních antiflogistik. Rovněž vhodné je zjistit, zda pacient neužívá některá volně prodejná analgetika obsahující látky tohoto typu. Případné infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik.

Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji bezprostředně korigovat komplexní léčbou včetně nitrožilně podaných bisfosfonátů. Nutno vzít v potaz okolnost, že ledviny jsou jediným orgánem, kterým jsou bisfosfonáty vylučovány. Úpravy nebo omezení pro podávání bisfosfonátů dle funkce ledvin jsou uvedeny v části věnované podpůrné léčbě – konkrétně bisfosfonátům.

Provedení biopsie ledviny u pacientů s nefropatií a monoklonální gamapatií je vhodné, ale není obvykle nezbytné. Důležité je, aby materiál byl hodnocen patologem, který alespoň teoreticky zná obrazy nefropatie vyvolané monoklonálním imunoglobulinem. Výsledek biopsie pomůže odhadnout další vývoj, může identifikovat případy s akutní tubulární nekrózou, která se obvykle časem upraví, dále případy s ukládáním lehkých řetězců v amyloidové nebo neamyloidové formě (které obvykle reagují jedině na potlačení aktivity základní nemoci) a odliškovou nefropatií (*cast nephropathy*), která se může zlepšit při prudkém snížení koncentrace lehkých řetězců v plazmě.

Přínos plazmaferézy byl testován ve dvou malých studiích s nesignifikantními výsledky a jedné velké studii, které neprokázala přínos plazmaferéz prováděných u pacientů s renálním selháním.

Doposud největší klinickou studii, hledající odpověď na otázku, jak dalece pomáhá plazmaferéza k obnovení funkce ledvin, publikoval Clark, 2005. Do této studie bylo zařazeno 104 nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a s akutním selháním ledvin ze 14 center. Všichni byli léčeni konvenční chemoterapií a jedna skupina měla k této standardní léčbě ještě navíc 5–7 plazmaferéz. Celkem 30 % nemocných vyžadovalo v úvodu dialýzu. V průběhu 6 měsíců byla dialýza ukončena u 36,8 % nemocných v kontrolní skupině a u 41,6 % pacientů podstupivších opakovaně plazmaferézy. Nově byla dialýza v průběhu 6 měsíců zahájena u 20 % nemocných v každé skupině. Mezi skupinou s plazmaferézou a skupinou kontrolní nebylo nakonec signifikantního rozdílu v počtu úmrtí, nutnosti chronické dialýzy, a v počtu případů s přetrvávajícím těžkým renálním selháním (58 % vs. 69 %). Tato studie tedy neprokázala přínos plazmaferézy při současně chemoterapii a případné dialyzační léčbě (Clark, 2005).

Překvapením byla analýza výsledků efektu plazmaferézy u souboru 40 pacientů. Plazmaferéza zlepšila renální funkce ve skupině pacientů s biopsicky prokázanou *cast nephropathy*, u nichž se pomocí dialýzy podařilo snížit hladinu lehkých řetězců v krvi nejméně o 50 %. Pokud však při dialýze nedošlo ke snížení volných lehkých řetězců nejméně o 50 %, tak ke zlepšení funkce ledvin u pacientů s *cast nephropathy* nedošlo. Závislost zlepšení funkce ledvin na snížení koncentrace volných lehkých řetězců v séru byla zřetelná pouze u nemocných s *cast nephro-*

pathy, ne již u ostatních forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem. Všichni pacienti však dostávali také současně dexametazon (Leug, 2008).

Nová technologie plazmaferéz umožnila odstraňovat z plazmy volné lehké řetězce. Podařilo se to pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100, která se ze všech testovaných kolon jevila v tomto ohledu nejúčinnější. Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70 % v průběhu prvních dvou hodin dialýzy, po přerušení dialýzy však docházelo k vyrovnávání koncentrací mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem, koncentrace lehkých řetězců se opět navýšily, ale již nedosáhly původních hodnot. A tak při opakovaných dialýzách se zároveň snižovala hladina volných lehkých řetězců. U jednoho nemocného se touto metodou podařilo v průběhu 6 týdnů odstranit 1,7 kg volných lehkých řetězců. Hemodialýza s pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100 umožnila kontinuální bezpečné odstraňování velkých kvant lehkých řetězců. Zda tento postup bude mít klinický přínos, to ukáží jediné větší klinické studie (Hutchison, 2007).

14.4 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců), respektive co nejrychleji zabránit dalšímu poškození a zatížení ledvin. Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby, ani kontraindikací pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin. Vstupně je vhodné použít léky, u kterých nemusíme redukovat jejich dávku a můžeme využít maximálního léčebného účinku. Mezi léky účinné u mnohočetného myelomu, které lze podat v plné dávce u renálního selhání, patří: kortikoidy, bortezomib, thalidomid, vinkristin, adriamycin.

Léky jako lenalidomid, cyklofosfamid, melfalan nutno podat v redukované dávce, respektive v plné dávce lze očekávat silné vedlejší účinky. V případě vysokodávkové chemoterapie s autologní transplantací se doporučuje podat redukovanou dávku melfalanu (100–140 mg/m²). Jinak je mukozitida velmi těžká a může ohrozit život nemocného.

Obecně je nutno zdůraznit, že je nutné přihlídnout také k celkovému stavu nemocného. Je nutné monitorovat vedlejší účinky zvoleného režimu a případně včas přikročit k redukcí léků, je-li toxicita režimu příliš vysoká. Pacienti se závažným renálním selháním jsou často v závažnějším celkovém stavu a tolerance léčby je u nich někdy horší než u ostatních nemocných. Na druhou stranu potřebujeme zachránit ledviny. Balance mezi výše uvedeným je právem v rukou zkušeného hematologa či onkologa.

14.4.1 Bortezomib při renálním selhání

Bortezomib pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) je ideálním lékem volby při časně zachyceném renálním selháním z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Bortezomib je v organismu zcela metabolizován, AUC (Area Under Curve) se nemění při selhání ledvin. Farmakologická klinická studie, organizovaná National Cancer Institute prokázala, že clearance bortezomibu nezávisí na funkci ledvin a standardní dávka 1,3 mg/m² byla dobře tolerována u pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. Přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny nebyl popsán (Mulkerin, 2006).

Léčba standardní dávkou (1,3 mg/m²) byla vyhodnocena na

souboru 24 nemocných, vyžadujících dialyzační léčbu pro závažné selhání funkce ledvin. Účinnost a nežádoucí účinky této léčby byly srovnatelné se skupinou pacientů s normální funkcí ledvin. Autoři této studie uzavírají, že bortezomib v monoterapii či ve vhodné kombinaci je použitelný i u pacientů se závažným poškozením ledvin, vyžadujícím dialýzu (Chanan-Khan, 2007). Za velmi účinné a vhodné schéma je popisována kombinace BDD (bortezomib, dexametazon, doxorubicin), přičemž původní vstupní protokol doznal optimalizace a dávka adriamycinu byla redukována pro vysokou toxicitu režimu (Ludwig, 2007).

Režimy na bázi bortezomibu jsou pro vlastnosti bortezomibu (velmi rychlá účinnost, možnost požití dávky bez redukce, silná účinnost s šancí na léčebnou odpověď kolem 90%) optimální první volbou pro záchranu ledvin (Ludwig, 2007). Tolerance léčby je u nemocných s renálním selháváním podobná jako u nemocných bez renálního selhávání (Jagannath, 2005, Chanan-Khan, 2007).

14.4.2 Thalidomid při renálním selhání

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

14.4.3 Lenalidomid při renálním selhání

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

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

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

- při clearance kreatininu ≤ 50 ml/min redukce vstupní dávky na 10 mg denně
- při clearance kreatininu < 30 ml/min (bez dialýzy) redukce vstupní dávky na 15 mg á 48 hod.
- při clearance kreatininu < 30 ml/min (dialýza nezbytná) redukce vstupní dávky na 15 mg 3x týdně vždy po dialýze.

D) Dávku je možné dále upravit dle vedlejších účinků a léčebné odpovědi po 2 cyklech léčby.

14.4.4 Melfalan při renálním selhání

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

14.4.5 Cyklofosamid při renálním selhání

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

14.4.6 Vinkristin, adriamycin a dexametazon při renálním selhání

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky dle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin (Aitchison, 1990). Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby (Alexanian, 1992).

14.5. Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- Zcela základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních známých opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerálové dysbalance a zvláště hyperkalcemie, a další vhodná opatření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Režimy na bázi bortezomibu (nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (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).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Je nezbytná opatrnost při používání konkomitanti léky (nesteroidních antiflogistik, opiátů, bisfosfonátů, ...).
- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem. Vysokodávkovanou chemoterapii v redukované formě lze podat s autologní transplantací i u pacientů se střední až těžkou renální insuficiencí. Riziko nežádoucích účinků je vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

14.6 Literatura

1. Adam Z, Pour L, Krejčí M, Štěpánková S, Svobodová I, Veselý K, Hájek R: Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní Lék.* 54; 2008: 54 (9). 847-861
2. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al.: Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní Lék.* 2008; v tisku
3. Aitchison RG, Reilly, LAG, Morgan AG, et al.: Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit. J. Cancer*, 61, 1990, 765–766.
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. *Archives Int Med* 1990; 150: 1693–1695.
5. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80, 1992, 887-890.
6. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, Ferrandiz C.X. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994, 89, 179-181.
7. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM et al. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma *J Clin Oncol* 2002; 20 : 2112-2013.
8. Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 13, 1999, 79–90.
9. Clark WF, Steward AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
10. Ericsson T, Högglund P, Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J. Pharmacy Pharmacology* 2003; 55: 1701-1706.
11. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Brit J Haematol* 2004; 125: 96-97.
12. Fuente N, Mane JM, Barcelo R. et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. *Annals Oncol* 2004; 15: 537-538.
13. Ganeval D, Rabian C, Guerin V et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital* 21, 1992, 347-370.
14. Gunzler V: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf.*, 1992, 7, 116-134.
15. Hartus E, Behrens J, Samson D et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Brit J Haematol* 2003; 122: 160-161.
16. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18: 886-895.
17. Chanan-Khan AC, Kaufmann JL, Netyta J et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2606.
18. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG et al.: Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.*, 1989, 1402-405
19. Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007 Dec;47(12):1466-75.
20. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, Orlowski RZ, Richardson PG, Anderson J, Nix D, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical

- experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1195-200.
21. Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, s. 33 – 64.
 22. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2007; 92: 1411-1414.
 23. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
 24. Medical Research Councils Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit. Med. J.*, 288, 1984, 1411-1416.
 25. Mulkerin D, Remick A Ramanathan R, et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s. Abstr. 2032.
 26. 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.
 27. Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF et al.:Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1970, 2, 265-269.
 28. Tosi P, Zamávni E, Cellini C et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced refractory myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.
 29. Winearls CG.: Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
 30. Weber DM, Spenser A, Wang M, Chen C, Attal M, Niesvizky R, Prince M, Yu Z, Knight R, Dimopoulos MA: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstr. 8542.
 31. Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
 32. Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.

15. LÉČBA PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS

Mnohočetný myelom je onemocněním staršího věku. Současná přítomnost diabetu jako běžné interní nemoci je častým jevem (Pospíšilová, 2007). Glukokortikoidy jsou velmi účinné léky v kombinovaných režimech používané běžně v léčbě mnohočetného myelomu. Jejich vedlejší účinek na metabolismus glukózy může stávající diabetes mellitus dekompenzovat, nově navodit steroidní diabetes a ve výjimečných případech ohrozit nemocného závažnou komplikací na životě. Jde v klinické praxi o častý stav, na který musí lékař zahajující léčbu nemocného s MM myslet. Například v analýze brněnského pracoviště z roku 2004 mělo vstupně 16% nemocných diabetes mellitus 2. typu a u 55% nemocných byl léčbou režimem s glukokortikoidy indukovaný steroidní diabetes (Pospíšilová, 2007). Je nutné také zdůraznit, že diabetes mellitus dále negativně ovlivňuje predispozici nemocných s MM k poškození ledvin a často se na něm podílí (viz kapitola 14). Podobně tomu je i s neuropatií, která je dnes závažným vedlejším účinkem léčby při použití některých velmi účinných léků. Pro nemocné je dobře, že v dnešní době máme k dispozici vysoce účinné režimy i bez kortikoidů (Jagannath, 2008).

15.1 Základní taktické informace pro léčbu nemocných s diabetes mellitus

Lékař při zjištění diabetu u nemocného nemusí kortikoidy

z léčby vyloučit, protože patří mezi velmi účinné léky v kombinovaných režimech. Měl by však udělat všechna opatření tak, aby byly použity bezpečně. **Prvním krokem je posouzení kompenzace diabetu a monitorace glykemií a stabilizace stavu. V případě dekompenzace diabetu by kortikoidy neměly být vstupně použity.**

V případě použití glukokortikoidů lze očekávat zhoršení stávajícího diabetes mellitus nebo indukci steroidního diabetu. Podstatné pro další rozhodování je dynamika glykemií, rychlost návratu glykemií na obvyklou úroveň u nemocného. Lze říct, že krátkodobě (1-2 dny) zvýšená nebo i významně zvýšená (až 20 mmol/l) hladina glykemie s rychlým poklesem na vstupní úroveň je obvyklým jevem, který léčbu nekomplikuje. Při zavedené monitoraci glykemií lze modulovat dávku inzulínu či perorálních antidiabetik právě po dobu používání glukokortikoidů. Lze také zvážit redukci dávky glukokortikoidu na 50% (varianta méně dnů s plnou dávkou je možná pro nemocného lepší než 50% redukce dávky a stejný počet dnů).

V případě závažné dekompenzace diabetu, ale i při dlouhodobé dekompenzaci diabetu trvající až po další plánovanou dávku glukokortikoidů, je lepší variantou krok s jednorázovým podáním glukokortikoidu (jeden den) nebo úplné vyloučení glukokortikoidů z léčby.

15.2 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě vyloučení glukokortikoidů z léčebného režimu je důležité použít nejúčinnější léky, které máme v dané indikaci k dispozici (bortezomib nebo thalidomid v primoléčbě; lenalidomid v relapsu onemocnění), a to nejlépe v kombinaci s alkylační látkou nebo antracykliny (Jagannath, 2008). V běžné klinické praxi lze z našich obvyklých doporučovaných režimů (CTD, VMP, ...) jednoduše jen vynechat glukokortikoid. I u starších nemocných, u kterých bychom v trojkombinaci použili režim „senior“ s redukcí dávek, je v případě vynechání kortikoidů ke zvažování použití režimu junior, tedy režimu bez redukce dávek.

V této chvíli je dostupná jediná srovnávací randomizovaná klinická studie porovnávající režimy bez využití glukokortikoidů. Jde o klinickou studii srovnávající monoterapii bortezomibem s bortezomibem v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem v relapsu onemocnění (Orlowski, 2007). Studie jednoznačně statisticky prokazuje přínos kombinované léčby oproti monoterapii, a to u všech podskupin nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), včetně rizikových skupin nemocných a nemocných s renálním poškozením (Sonneveld, 2008, Bladé, 2009). Cíleně tak z této kombinace mohou mít přínos nemocní diabetici, kteří mají nebo mohou mít zásadní život ohrožující komplikace při použití kortikoidů. Podobně pak takový režim může být úspěšně využit u nemocných netolerujících kortikoidy z jiných důvodů (minerální rozvrat, suicidální tendence). Takto definované režimy bez použití kortikoidů doposud v doporučení pro léčbu MM chybí, kombinace vysoce účinných léků je řešením do budoucnosti.

15.3 Doporučení pro volbu chemoterapie při diabetes mellitus

- Lékař při zjištění diabetes mellitus u nemocného nemusí glukokortikoidy z léčby vyloučit, ale musí udělat všechna opatření tak, aby byly použity bezpečně (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nutné je posouzení kompenzace diabetu a monitorování glykemií a stabilizace stavu. V případě dekompenzovaného diabetu by kortikoidy neměly být vstupně použity (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Krátkodobé zvýšení glykemií, byť významné, ale bez komplikací pro nemocného, je akceptovatelné (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Při zavedené monitoraci glykemií lze modulovat dávku inzulínu (optimální) či perorálních antidiabetik právě po dobu používání kortikoidů nebo zvážit redukci dávky kortikoidu na 50% (varianta méně dnů s plnou dávkou je možná pro nemocného lepší než 50% redukce dávky) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V případě závažné dekompenzace diabetu, ale i při dlouhodobé dekompenzaci diabetu je lepší variantou krok s jednorázovým podáním glukokortikoidu (jeden den) nebo s úplným vyloučením glukokortikoidů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V případě vyloučení glukokortikoidů z léčebného režimu je důležité použití nejúčinnějších léků, které máme v dané indikaci k dispozici (bortezomib nebo thalidomid v primoléčbě a relapsu; lenalidomid v relapsu onemocnění), a to nejlépe v kombinaci s alkylační látkou nebo antracyklíny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Kombinovaný režim bortezomib a pegylovaný liposomální doxorubicin je účinným režimem, který může být s výhodou použitý u nemocných s diabetem, kteří mají v historii nebo v současnosti závažnou dekompenzaci diabetu po léčbě kortikoidy. Podobně může být použit i u dalších nemocných s MM, u kterých je léčba glukokortikoidy kontraindikována (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

15.4 Literatura

1. Bladé J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ.: Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Brit J Haematol* 2009 (in press).
2. Jagannath S.: Treatment of patients with myeloma with comorbid conditions: considerations for the clinician. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8Suppl 4: 126-127.
3. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3892-3901.
4. Pospíšilová Y, Adam Z.: Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004. *Vnitřní lékařství* 2007; 53 (1): 18-23.
5. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, Spencer A, et al.: Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008; 112(7):1529-1537.

16. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA

Postupně se zhoršující imunitní odpověď v průběhu nemoci, známky nedostatečné krvetvorby, problémy způsobené osteolýzou a poškozením ledvin jsou důvodem, proč u této nemoci je tak extrémně důležitá komplexní podpůrná léčba. Akutní stavy jako míšňí komprese s vývoje parézy až plegie nebo akutní renální selhání navíc vyžadují velmi rychlou reakci expertů, jinak hrozí ztráta funkce se zásadními negativními důsledky pro nemocného, jakými jsou chronická dialýza nebo trvalé ochrnutí.

Cílem této kapitoly je upozornit v krátkém přehledu na komplexnost léčby MM, vyjmenovat nejdůležitější směry, v nichž musí být podpůrná léčba uplatněna. V dalších kapitolách budou podrobněji zmíněny pouze tři oblasti: léčba bisfosfonáty, léčba anémie a profylaktická opatření tromboembolické nemoci, která závažně ohrožuje nemocné s MM. Přehledně problémy komplexní léčby uvádí následující tabulka 16.1.

Optimální podpůrná léčba je stejně důležitá jako léčba protinádorová a je zásadním bodem celého léčebného plánu. Pacient musí být vhodně informován o aktuální situaci, o potenciálních rizicích choroby a léčby a o nutnosti a možnostech podpůrné léčby i podpůrných opatření. Tato jsou shrnuta v tabulce 16.1. Přes zřejmou nezbytnost podpůrné léčby bylo z této oblasti publikováno málo vědeckých prací, takže většina doporučení pro vedení podpůrné léčby jsou stupně C a úrovně důkazu IV.

16.1 Ortopedická léčba

Jde o specializovanou léčbu. Zatímco běžné zlomeniny a akutní stavy lze řešit na kterémkoliv standardním chirurgickém pracovišti, složitě zákroky na páteři patří do rukou specializovaných ortopedických, neurochirurgických či traumatologických pracovišť.

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

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

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

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

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT, u něhož je rozsah vyšetření omezen radiční zátěží obvykle na rozsah čtyř obratlů. Špatné nasměrování rozsahu CT vyšetření tak bylo nejednou příčinou špatného postupu.

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

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

16.1.2 Miniinvazivní stabilizace kompresivních zlomenin obratlů

Mezi tyto výkony patří vertebroplastiky i kyfoplastiky, které jsou využívány především v léčení osteoporózy při postižení hrudní a bederní páteře. V onkologických indikacích jsou publikovány první výsledky. Pro určení významu těchto nových metod jsou nutné randomizované studie srovnávající efekt léčby se standardními metodami (*Dudeney, 2002, Fourney, 2003*).

Indikace jsou u mnohočetného myelomu omezené. Musí jít o prokázané kompresivní fraktury se symptomatologií vertebrogení bolesti (1–3 obratlů), ale bez příznaků míšňího nebo kořenového postižení, případně dráždění (iritace). Současně nesmí být přítomné šíření nádoru mimo obratlová těla. Kontraindikací jsou infekční onemocnění, koagulopatie, nestabilní zlomeniny páteře, kolaps obratlového těla.

Perkutánní vertebroplastika: základem metody je perku-

Tab. 16.1

Obecné aspekty léčby pacientů s mnohočetným myelomem

Hydratace nutná k udržení funkce ledvin	Doporučuje se udržovat u všech pacientů dostatečný příjem tekutin, nejméně 3 litry denně a vyhnout se nefrotoxickým lékům, pokud je to možné.
Hyperkalcemie	Rychlé nitrožilní doplnění tekutin ve formě iontových roztoků následované nitrožilním podáním bisfosfonátů. Kličková diuretika nepřinášejí další zlepšení, pokud není pacient převodněn.
Bolesti kostí	Analgetika včetně opioidů ve všech jejich aplikačních formách včetně transdermálních. Nesteroidní antiflogistika nejsou doporučována u pacientů s renální insuficiencí. Chemoterapie, radioterapie a bisfosfonáty Lokální radioterapie pomáhá zmírnit lokalizovanou bolest. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty je doporučována pro všechny nemocné s diagnózou mnohočetného myelomu. Ale i chemoterapie přispívá ke zmírnění bolesti. Ortopedické operační postupy Vnitřní fixace je používána k prevenci nebo k léčbě patologických fraktur. Radioterapii je vhodnější použít pooperačně, neboť zhojení je lepší, než když se použije předoperačně. Obecná opatření Je důležité udržovat mobilitu nemocného, neboť nehybnost zvyšuje ztráty vápníku z kostí a riziko infekcí a rovněž také snižuje kvalitu života. Fyzioterapie a ortopedické pomůcky jsou přínosem.
Hyperviskozita	U pacientů s příznaky hyperviskozity by se měla urgentně provést plazmaferéza. Izovolemická venesekce je alternativou pro případ, že není k dispozici krevní separátor.
Komprese míchy a míšních nervů	Tato komplikace vyžaduje akutní přijetí do nemocnice, akutní MR vyšetření, v případě kontraindikace akutní CT. Pokud kompresi způsobuje expanze maligní tkáně z obratle do kanálu, je vhodné okamžité podání dexametazonu a zahájení radioterapie. Lokální radioterapie je první léčebnou volbou, operační řešení nedosahuje v těchto případech lepších výsledků za předpokladu, že není instabilita páteře a není útlak míchy dislokovanými kostními úlomky frakturou změněného obratle. Tyto změny jsou indikací k akutní operaci.
Infekce	Závažné infekce vyžadují léčbu za hospitalizace a nitrožilní aplikaci antibiotik. Doporučuje se, aby pacienti absolvovali očkování proti chřipce u svých praktických lékařů. Profylaktické podávání imunoglobulinů neprodlužuje délku celkového přežití, ale poskytuje určitou ochranu proti vážným infekcím a snižuje riziko opakovaných infekcí (<i>Chapel, 1994</i>). Profylaktické podání imunoglobulinů je doporučeno jen u pacientů s recidivujícími závažnými infekcemi. V případě léčby bortezumibem se doporučuje podávat profylakticky acyklovir. Fakultativně je doporučována profylaxe cotrimoxazolem a fluconazolem v závislosti na typu použitého léčebného protokolu.
Anémie	viz doporučení České hematologické společnosti JEP pro podání erythropoetinu
Trombembolická nemoc	Profylaxe: LMWH v profylaktických dávkách. Léčba: LMWH v terapeutických dávkách po dobu aktivní protinádorové léčby, poté možno převést na warfarin.
Psychologické problémy	Běžně se objevují deprese a úzkost. Doporučuje se zapojit do péče o pacienty psychology a psychiatry.

tánní aplikace cementu speciální jehlou do obratlového těla pod kontrolou některé ze zobrazovacích metod za účelem konsolidace vnitřní struktury a tím úlevy od bolesti.

Perkutánní kyfoplastika: při větší kompresi těla obratle a kyfotizaci je přibližně v prvních dvou týdnech po vzniku komprese možné obnovit výšku těla obratle kyfoplastikou. Pomocí speciálního nafukovacího balónku obnovíme výšku těla obratle, současně korigujeme deformitu obratle. Takto vytvořenou dutinu vyplníme kostním cementem.

16.2. Léčba infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem

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

Při léčbě těchto nemocných je velmi důležité brát do úvahy i fakt, že rozvoj infekce neutropenických nemocných může být neočekávaně rychlý až dramatický, takže klinický stav se může zhoršovat i v hodinách. Proto je nezbytné, aby u každého onkologického pacienta s významnou neutropenií (neutrofilů <1,0 x

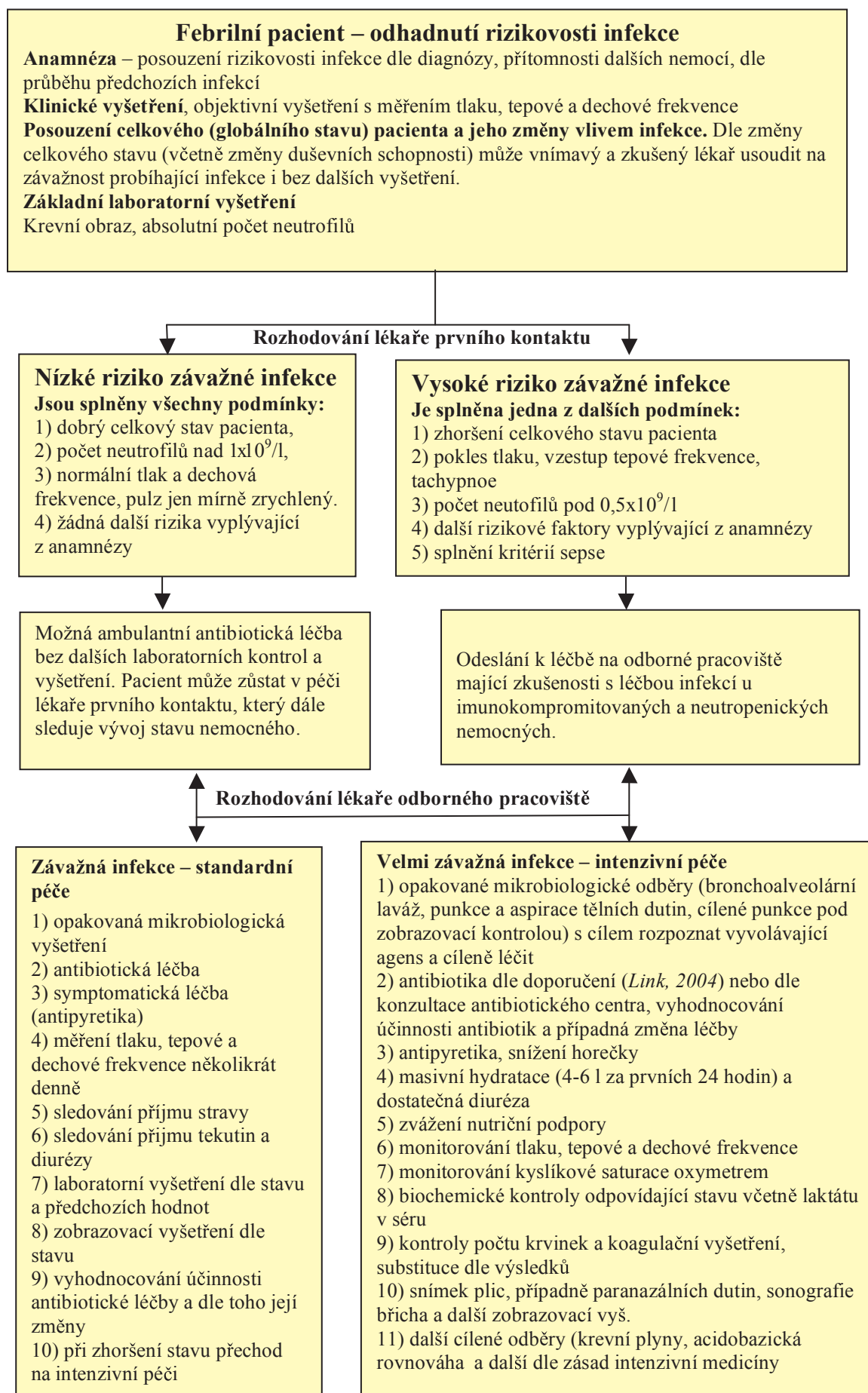
10⁹/l) bylo postupováno s velkou rozhodností a aby byla neprodleně provedena potřebná diagnostická i léčebná opatření. Postup pacienta podstupujícího léčbu, u něhož se objeví horečka, znázorňuje obr. 16.1.

Pro léčbu infekcí platí obecná pravidla, platná pro všechny imunokompromitované nemocné, takže není cílem tohoto textu tato pravidla zde uvádět, ale pouze připomenout, že existují. K dispozici jsou však zahraniční doporučení v originále a dále je k dispozici překlad již třetího upgradu Doporučení pro léčbu jednotlivých infekčních komplikací Německé hematonekologické společnosti, které je obsaženo v druhém vydání knihy Diagnostické a léčebné postupy Grada – Springer Verlag, 2004 (*Link, 2004, Maschmeyer, 2004, Buchheidt, 2004, Böhme, 2004, Ruhnke, 2004, Fatkenheuer, 2004, Schiel, 2004, Berz, 2004, Einsele, 2004, Cornely, 2004*). Tato doporučení jsou opatřena komentářem českého mikrobiologa, zohledňující situaci v ČR. Uvedená doporučení jsou vhodným vodítkem pro léčbu infekčních komplikací. V rámci guidelineů pro léčbu mnohočetného myelomu uvedeme pouze jedno schéma zdůrazňující základní body postupu při infekci u pacienta s mnohočetným myelomem.

16.3 Radioterapie u mnohočetného myelomu

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

Obr. 16.1

Postup u febrilního pacienta léčeného pro mnohočetný myelom.

16.3.1 Radioterapie u mnohočetného myelomu

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

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

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů (Wu, 2003) srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

Zásady radioterapie u mnohočetného myelomu jsou podobné jako u dalších maligních chorob postihujících skelet a tak zde neuvádíme podrobnější citace, ale pouze odkazujeme na kapitulu Léčba osteolytických ložisek zářením knihy Nádorová kostní choroba, Grada 2005 a knihu Radiační onkologie v praxi (Štampa, 2007).

16.3.2 Radioterapie u solitárního kostního plazmocytomu

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

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

tomy, přesahující svoji velikostí 5 cm, je podání chemoterapie s následnou radioterapií (Soutar, 2004).

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

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

16.3.3 Doporučení pro radioterapii mnohočetného a solitárního myelomu

- Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu.
- Radioterapie je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však radioterapie také u nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.
- V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

Mnohočetný myelom

U mnohočetného myelomu se celková dávka a frakcionace upravuje dle cíle, kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba; celkově 36 až 40 Gy) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (paliativní léčba; asi do 25 Gy) či pouze dávka analgetická (asi 8–20 Gy).

Solitární plazmocytom

Solitární kostní plazmocytom a rovněž solitární měkkotkáňový plazmocytom vyžadují ozáření kurativní dávkou, minimální 40 Gy.

Tab. 16.2

Příznaky komprese nervových struktur v různých etážích páteře.

<p>Tumor v oblasti foramen magnum</p> <p>a) kranální postižení n. hypoglossus, n.accessorius, výjimečně n.vagus a n. glossopharyngeus</p> <p>b) v oblasti cervikokranální junkce je přítomen syndrom zadních provazců míšních, spastická kvadruparéza, porucha taktilního čítí v distribuci C2, záhlaví a distálně, bolest okcipitálně a v horním C úseku páteře, sfinkterové poruchy</p>
<p>Tumor v oblasti cervikální</p> <p>C4 - paréza bránice</p> <p>C5 - chabá paréza v oblasti mm. deltoideus, biceps, rhomboideus. Porucha taktilního čítí v oblasti zevní části paže, vyhaslý reflex bicipitální</p> <p>C6 - paréza tricepsu a extenzorů ruky, předloktí v semiflexi, vyhaslý tricipitální reflex, postižení taktilního čítí distálně od poloviny paže na radiální straně</p> <p>C7 - paréza flexorů ruky a flexorů a extenzorů palce, porucha taktilního čítí od poloviny paže distálně na ulnární straně</p> <p>C8-T1 paréza drobných svalů ruky, Hornerův syndrom, taktilní hypestezie na vnitřní straně paže, dále 4., 5. a poloviny 3. prstu. Pod úrovní léze se objevuje spastická kvadruparéza či plegie, taktilní hypestezie či anestezie, sfinkterové poruchy. Obecně lze říci, že při lézi C5-T1 dochází k chabé paréze horních končetin a spastické paraparéze dolních končetin</p>
<p>Tumor v oblasti thorakální</p> <p>Pod úrovní léze spastická paraparéza a taktilní hypestezie či anestezie</p> <p>Vyhaslé břišní reflexy pod úrovní léze, sfinkterové poruchy</p>
<p>Tumor v oblasti lumbální</p> <p>L1, L2 – vyhasnutí kremasterového reflexu</p> <p>L3, 4 – oslabení m. quadriceps, vyhasnutí patelárního reflexu, taktilní hypestezie na přední straně stehna</p> <p>L5 – oslabení přední svalové skupiny bérce, vyhasnutí reflexu šlachy Achillovy a medioplantárního, taktilní hypestezie na přední straně bérce a dorzu nohy</p> <p>S1 – oslabení zadní svalové skupiny bérce, vyhasnutí reflexu šlachy Achillovy a medioplantárního, taktilní hypestezie zadní strany bérce</p>
<p>Tumory míšního konu a kaudy equiny</p> <p>Porucha taktilního čítí sedlovitého tvaru a bolest v oblasti perianogenitální, porucha funkce močového měchýře a sexuální poruchy, chabá paréza dolních končetin, vyhasnutí reflexu análního</p>

Standardním doporučením je ozářit ložisko, tak, jak je viditelné na MR, s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.

16.4 Syndrom míšní komprese a jeho akutní řešení

Syndromem míšní komprese označujeme neurologické komplikace vzniklé náhlým nebo postupně narůstajícím útlakem míchy nebo míšních nervů, buď expanzí maligní tkáně do těchto struktur, nebo kostními úlomky při dislokované patologické fraktuře páteře.

Útlak míchy a z ní vycházejících nervů je akutní příhodou, kdy musí léčba následovat do 24 hodin od vzniku těžké parézy nebo plegie končetin, dokud je naděje na úpravu funkce komprimované nervové tkáně.

16.4.1. Příznaky

Přehled příznaků komprese nervových struktur v různých částech páteře je uveden v tabulce 16.2.

Příznaky náhle vzniklé patologické fraktury obratle s kompresí nervové tkáně se ohlásí prudkou bolestí v postiženém místě, případně s radikulárním vyzařováním a s nově vzniklou poruchou hybnosti a citlivosti. Při postižení bederní oblasti vzniká syndrom caudae equinae (koňského ohonu), kde mimo typickou sedlovitou poruchu senzitivity je porušena inervace svěračů (obvykle retence, méně často inkontinence moče, ale i afunkce rektálního svěrače).

Příznaky postupně vznikající komprese nervové tkáně způsobené expanzí nádorové tkáně do páteřního kanálu a do nervových struktur mají obvykle plíživý charakter. Prvními příznaky jsou drobné motorické nebo senzitivní poruchy. Náhle vzniklá retence moče nutí myslet na vznik této komplikace především v bederní páteři. Postupně se zhoršující chůze a poruchy rovnováhy se závislostí na zrakové kontrole jsou způsobené poškozením vláken zadních provazců míšních příváděcích informací o poloze kloubů a končetin z příslušných proprioceptorů. Při další progresi vzniká paraparéza a posléze paraplegie dolních končetin, anebo dokonce i horních končetin při lokalizaci krční páteře.

Klinická symptomatologie míšní komprese dle lokalizace (vertikální) je popsána v tabulce 16.2 je popsána klinická symptomatologie míšní komprese v závislosti na vertikální úrovni postižení. Je nutno si uvědomit, že při míšní kompresi musíme brát v úvahu i rozsah postižení v horizontální rovině, zejména s diferencováním různých typů poruch senzitivity. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba dále určit, zda se jedná o proces intramedulární nebo extramedulární.

16.4.2 Vyšetření

Pečlivé neurologické vyšetření umožní obvykle určit postiženou etáž páteře a nasměřovat RTG a CT vyšetření. Rentgenové vyšetření informuje o změně tvaru obratle, ale nikoliv o útlaku míšních struktur nádorovou tkáně. Nejvhodnějším vyšetřením je zobrazení páteře MR s aplikací gadolinia, neboť nám zobrazí expanzi měkké nádorové tkáně v celém rozsahu, což je důležité pro následující léčení. Kontraindikací vyšetření je implantovaný pacemaker, magnetický kov v těle pacienta a také neschopnost klidně ležet 30 až 60 minut po dobu vyšetření.

CT vyšetření má nevýhodu v nutnosti zacílit vyšetření pouze na určitý segment páteře. Metodou CT je možné maximálně zobrazit úroveň tří až čtyř obratlových těl, podle schopnosti příst-

roje. Limitujícím faktorem většího rozsahu vyšetření je radiační zátěž. Proto je v některých případech nutno provést doplňkové CT vyšetření k určení horního a dolního okraje nádorového infiltrátu. Ke zpřesnění obrazu lze použít nitrožilní nebo nitrotekální aplikaci kontrastní látky. CT vyšetření je základní při rychlé progresi nervového nálezu. Před operací, při pomalé progresi nebo normálním neurologickým nálezu má však MR vyšetření zásadní a nezastupitelný význam při zobrazování páteřního kanálu a míchy především.

16.4.3 Léčba míšní komprese způsobené dislokací obratle s následným útlakem nervových struktur tvrdou kostěnou tkání

Jedinou účinnou léčbou je chirurgická dekomprese (často velmi akutní provedená do 24 hodin) a případná stabilizace páteře. Na krční páteři je nejčastějším výkonem v této indikaci dekomprese z předního přístupu. Obratlové tělo se odstraní a nahradí kostním cementem, který je proti dislokaci fixován k přilehlým obratlům Kirschnerovými dráty, s možným přemostěním kovovou dlahou, fixovanou k tělům obratlů šrouby. Na hrudní a bederní páteři a při vzácném postižení os sacrum je indikována při špatném celkovém stavu a nepříznivé prognóze pacienta jen dekomprese nervových struktur ze zadního přístupu. Při příznivé prognóze se využívá k náhradě těla obratle štěp z pánve, Harmsův košík (titanový válec, který se může vyplnit kostními štěpy, nebo cementem) a jiné titanové pomůcky.

Rozsáhlejší výkony s předním a zadním přístupem, v jedné době dvěma operačními týmy, nebo jedním týmem s přetočením pacienta, jsou indikovány při dobrém stavu pacienta a prognóze delší než jeden rok. Pacienti se doléčují ortézami – na krční páteři límecem, na hrudní páteři od 8. obratle distálněji a na bederní páteři Jewettovou ortézou. Postavování nemocných (vertikalizace) je možné většinou 3.–5. den po operaci. Ortopedické kontroly následují vždy s rentgenovými snímky ve tříměsíčních intervalech v prvním roce po operaci a dále po jednom roce, případně častěji dle stavu pacienta (Chaloupka, 1997, 1999, 2000).

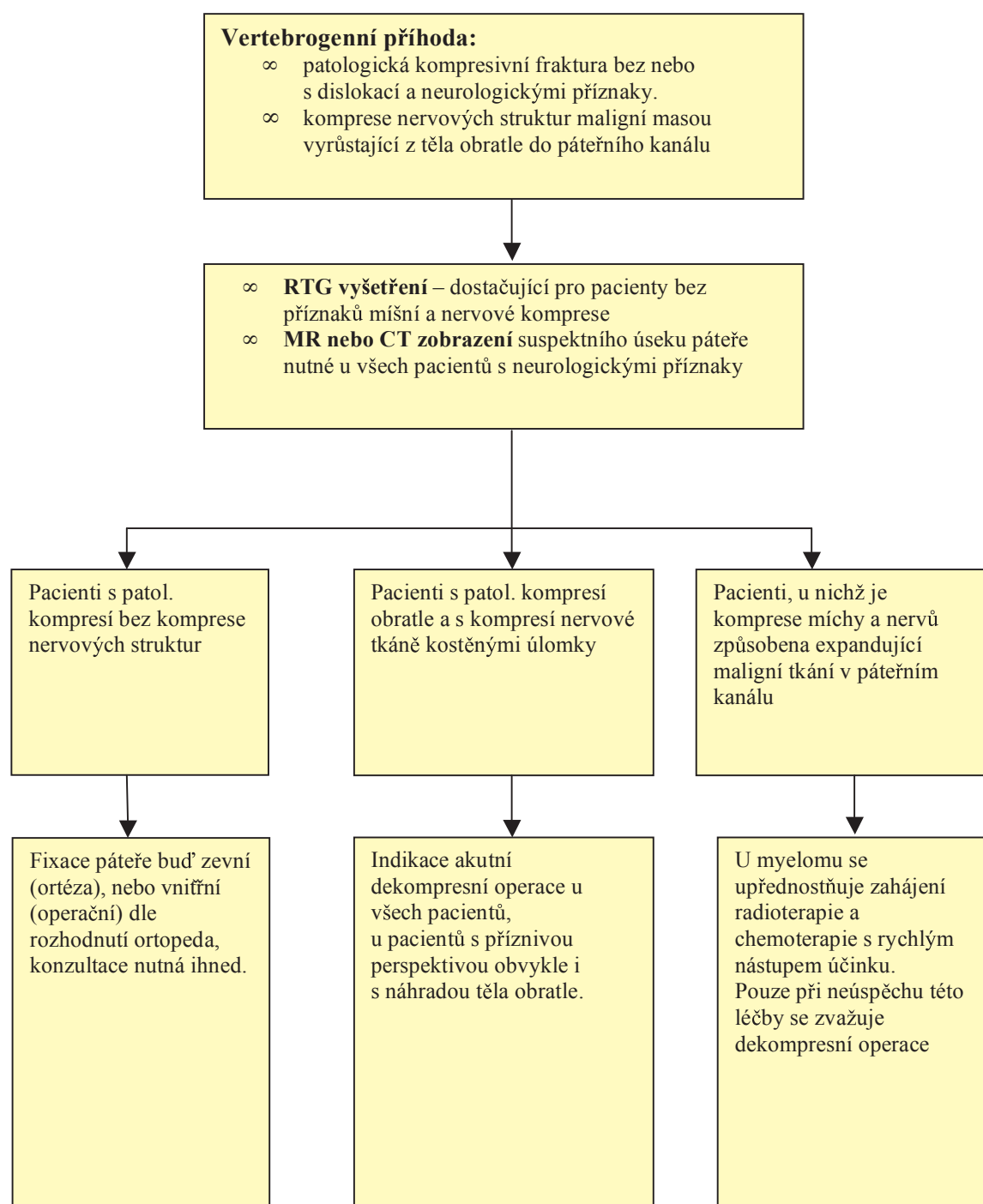
16.4.4. Léčba komprese způsobené expanzivním růstem maligní tkáně bez fraktury a dislokace obratle

V případě, že je alespoň trochu času a není přítomná plegie, **upřednostňuje se vždy radioterapie současně podaná s léčebným režimem, obsahujícími vysoké dávky glukokortikoidů a co nejrychleji působící dostupné léky** (bortezomib, lenalidomid, thalidomid). Jde o akutní stav a platí pro něj stejný taktický přístup, jaký je popsán u akutního renálního selhání a snaze zachránit ledviny (viz kapitola 14). **Nejdůležitější je rychlost zahájení léčby.** Reakce a zahájení kombinované léčby (chemoterapie a radioterapie) musí být velmi rychlé. Tato léčba je v drtivé většině případů účinná, a nemocný tak nemusí podstoupit náročný operační zákrok. Zlepšování příznaků způsobené expanzí myelomu je velmi rychlé, lze pozorovat v řádech dnů.

Na zvážení je po dobu radioterapie podání antiedematózní dávky dexametazonu - 4 mg dexametazonu v šestihodinových intervalech. Při neúspěchu je možno doplnit později operační dekompresí, pokud ovšem již není jasné, že došlo k nevratnému poškození nervových vláken.

Diagnostický a léčebný postup znázorňuje obr. 16.2.

Obr. 16.2



16.5 Literatura

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M: Nádorová kostní choroba. Praha, Grada 2005, 300 s.
2. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al.: Obecná onkologie a podporná léčba. Praha, Grada 2003, 789 s.
3. Berz H, Auer HW, Weissinger F: Antimikrobiální léčba febrilních komplikací po vysokodávkované chemoterapii s případnou radioterapií a autologní transplantací krvetvorných buněk s. 619-626. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
4. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al.: Léčba mykotických infekcí v hematologii a onkologii s. 589-596. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
5. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA.: Diagnostika a léčba potvrzené (dokumentované) infekce u neutropenických pacientů. 583-588. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
6. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D et al.: Profylaxe invazivních mykotických infekcí u nemocných s hematologickými maligními chorobami a solidními tumory 637-642. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II.
7. Dudeny S, Lieberman IH, Reinhard MK, et al.: Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral fractures as a results of multiple myeloma. J Clin Oncol, 20, 2002, s. 2382-2387.
8. Einsele H, Bertz H, Beyer J et al.: Infekční komplikace po alogenní transplantaci kostní dřeně s. 627-636. in.: Adam Z, Vorlíček J, Va-

- níček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684
9. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fourney J, Suki D, Aharrar K, Rhines LD, Gokaslan Z, L: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 98 (1 Suppl), 2003, s. 21–30.
 10. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA: Infekce související s centrálními žilními katetry u neutropenických nemocných s. 603–610. in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
 11. Grosman R, Rouchal M, Chaloupka R: The long-term results of surgical management of spine metastatic tumours from breast cancer. *Scripta Medica (Brno)*, 73, 3, 2000, s. 169–172.
 12. Chaloupka R, Vlach O: Operační řešení tumorů krční páteře, *Scripta Medica, Fac. Medic. Univ. Brunensis, Suppl. 4, Tomus 70 – 1997, s. 373–375.*
 13. Chaloupka R., Vlach, O., Grosman, R.: Dlouhodobé výsledky po operační léčbě maligních nádorů krční páteře. *Scripta Medica, Univ. Masarykiana, Brno, Tomus 71 – 1998, Suppl. 5, s. 154–156.*
 14. Chaloupka R, Vlach O: The strategy of surgical treatment of spine tumors of unknown origin. *Bulg J of Orth and Traum Vol. 35, 1, 1999, s. 25–28.*
 15. Chaloupka R, Vlach O, Messner P, Grosman R: Long-term results of surgical treatment of metastatic spine tumors. *Bulg J of Orth and Traum Vol. 35, 4, 1999, s. 283–289.*
 16. Chapel HM, Lee M: The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol. 1994 Jul; 97 Suppl 1:21-4.*
 17. Link H., Böhme A., Cornely O. A., et al.: Antimikrobiální léčby horečky nejasného původu u neutropenických pacientů s. 559–572 in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004.
 18. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D: Diagnostika a antimikrobiální léčba plicních infiltrátů u pacientů s febrilní neutropenií s. 573–582. in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
 19. Ruhke M, Böhme A, Buchheidt D: Diagnostika invazivních fungálních infekcí v hematologii a onkologii s. 597 – 602. in: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
 20. Schiel X, Hebart H, Kern WV: Sepse u neutropenických nemocných s. 611–618. in: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
 21. Soutaar R et al.: Guidelines for the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of the bone and solitary extramedullary plasmocytoma. *Brit. J. Haematol.*, 124. 2004, s. 717–726.
 22. Šlampa P: Radiační onkologie v praxi. Brno, Masarykův onkologický ústav 2007, 275 s.
 23. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003, 1; 55(3): 594–605.

17. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – BISFOSFONÁTY

17.1 Vývoj poznání a názorů na používání bisfosfonátů

Více než 80% nemocných s MM má typická osteolytická ložiska. Díky bisfosfonátům, které blokují osteolytický proces, se dnes již jen zřídka setkáme se snížením původní výšky člověka o 20 cm z důvodu postupného zborcení páteře. Bisfosfonáty jsou nedílnou součástí naší podpůrné léčby. Jejich ochranný efekt je dobře znám a o jejich významu nikdo nepochybuje. Je vhodné upozornit v úvodu této problematiky na vývoj v oblasti názoru na léčbu bisfosfonáty, třebaže úroveň důkazů ještě nepovažujeme za dostatečnou proto, abychom již v těchto doporučeních zásadně náš přístup měnili. Vývoj směřuje k větší racionalitě léčby v budoucnosti. Za vše mohou především nové úspěchy v léčbě MM. Díky novým lékům jsme schopni navodit primoléčbou léčebnou odpověď v 90% případů a více než 20% nemocných bude žít přes 10 let. S tím souvisí i legitimní otázky, na které se snaží odpovědět týmy expertů. Především jsou tyto otázky zabudované do designu nových klinických studií, které na ně mohou dát správnou odpověď. Mezi takové otázky patří například následující: Potřebují nemocní v remisi onemocnění bisfosfonát? Potřebují nemocní v remisi onemocnění bisfosfonát trvale až do progresu? Je smysluplné, aby nemocný v kompletní remisi bral 10 let bisfosfonát? Má být u různého stupně léčebné odpovědi použité jiné schéma (dávka, interval) podávání bisfosfonátu? Zeptáte-li se expertů, nebudou dnes již jednotní tak jako v minulosti. Provokační doporučení z Mayo kliniky v Rochesteru tuto diskusi oficiálně v minulém roce odstartovalo (Lacy, 2006). Můžeme očekávat studie zaměřené na nezbytné období, po kterou je optimální bisfosfonáty podávat. Můžeme očekávat studie, které u nemocných v kompletní remisi budou ověřovat, zda vůbec podávání bisfosfonátů má smysl.

Podobně se znovu otevřel problém dávky bisfosfonátu a frekvence podávání. Lze tušit, že studie skandinávské výzkumné skupiny (Gimsing, 2007) následně odstartuje útok na další dogma v léčbě bisfosfonáty, kterým je prohlášení: „dávka a intervaly jsou dané a neměnné“. Je možné, že stačí nižší dávka. Je možné, že na základě markerů kostního katabolismu a anabolismu půjde lépe individualizovat léčbu bisfosfonáty než doposud. Je možné, že intervaly podání mohou být prodlouženy, aniž by došlo ke snížení efektu bisfosfonátů? Klinické studie se tímto problémem buď nezabývaly nebo se zpravidla zabývaly hledáním maximální tolerovatelné dávky. A ta se stala následně fixní pro použití léku. I tato dogmata léčby bisfosfonáty budou s ohledem na výše uvedené ověřována.

Za hledání nového úhlu pohledu při racionálním použití bisfosfonátů může velkým dílem objev osteonekróz související s dlouhodobou léčbou aminobisfosfonáty. Bisfosfonáty mají několik vedlejších účinků, které jsou zpravidla mírného či středního stupně. Tento fakt je akceptovaný jak lékaři, tak především nemocnými. Vysazení léků či jejich přechodné přerušení a redukce dávky jsou běžné metody, které téměř ve 100% vedou v rutinní praxi k plné úpravě vedlejších účinků. Ne tak v případě osteonekrózy! Osteonekróza představuje zcela zásadní, závažný a dlouhodobý problém pro nemocného. Osteonekróza se velmi obtížně léčí. Lze tedy očekávat vývoj v duchu hesla „správný bisfosfonát správnému nemocnému“. Dnes je zřejmé, že riziko osteonekrózy je nízké u solidních nádorů, zatímco například u MM je několikrát vyšší. Výběr typu bisfosfonátu u dané diagnózy je pravděpodobně zásadním nástrojem k prevenci osteonekrózy. Na druhou stranu již víme, že řádně prováděná preventivní opatření riziko vzniku osteonekrózy minimalizují (Pour, 2008). Jsou uvedena níže.

I v podpůrné léčbě bisfosfonáty u MM nás tedy čeká dynamický vývoj. Cílem České myelomové skupiny a těchto doporučení nejsou zbrklé a neodůvodněné změny v současných léčebných postupech. Až budou na dílčí otázky jednotlivé odpovědi, budou na ně naše doporučení adekvátně reagovat. Proto jsou také největší změny ve stávajících doporučeních zaměřeny na prevenci osteonekróz. Nemocní s mnohočetným myelomem dnes žijí zásadně déle než v minulém tisíciletí a význam kvality života po podstoupené protinádorové léčbě je jednou ze současných priorit moderních léčebných postupů. Bisfosfonáty jsou nepochybně velmi účinné a zůstanou klíčovými podpůrnými léky u nemocných s MM.

17.2 Informace o bisfosfonátech u mnohočetného myelomu

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbidity a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu (Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, McCloskey, 1998), pamidronatu (Berenson, 1996, 1998, Purohid, 1995), zoledronatu (Rosen, 2001, 2003 a 2004). U Ibandronatu není k dispozici randomizovaná klinická studie u mnohočetného myelomu. Ibandronat má prokázanou klinickou účinností u solidních tumorů srovnatelnou se zoledronatem v randomizované studii (Body, 2003, 2004). Vzhledem k prokázané účinnosti u solidních tumorů se předpokládá analogický účinek u mnohočetného myelomu (názor expertů).

Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat (Fosamax) a risedronat, jsou registrované, a tedy i indikované pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, kdy obecně stačí nižší účinnost než u maligní osteolýzy. Pro srovnání – dostatečný efekt při léčbě osteoporózy vykazovalo podávání 400 – 800 mg klodronatu denně, zatímco pro léčbu maligní osteolýzy se používá 1600 – 2400 mg denně. Pacientům s mnohočetným myelomem by proto neměly být podávány preparáty alendronatu nebo risedronatu v dávkách určených pro léčbu osteoporózy, neboť to není *lege artis*. Dávky vhodné pro léčbu maligní osteolýzy nejsou u těchto dvou přípravků definovány, zřejmě by byly vyšší než pro osteoporózu a ty by již měly vyšší nežádoucí účinky. Přehled klinických studií i farmakokinetiky uvádíme v jiném sdělení (Adam, 2005). Ve fázi klinického zkoušení jsou blokátory ligandu RANKL (Schwarz, 2007).

17.3 Volba preparátu

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

Vzhledem k tomu, že zatím neexistují další srovnávací klinické studie fáze III, které by srovnaly míru přínosu jednotlivých preparátů, nelze se jednoznačně vyjádřit o superioritě či inferioritě. V roce 2008 jsou tedy všechny preparáty bisfosfonátů (klodronat, pamidronat, zoledronat, ibandronat) při odpovídajícím dávkování považovány za podobně účinné.

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

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

Mezi jednotlivými bisfosfonáty jsou však rozdíly v četnosti a míře nežádoucích účinků a k nim je vhodné přihlídnout při volbě preparátu. Rozdíly v nežádoucích účincích jsou důvodem, proč International Myeloma Working Group ve svém doporučení upřednostňuje klodronat a pamidronat (Durie, 2007), zatímco doporučení z Mayo Clinic, které vycházelo z poměrů v USA, kde není dostupný klodronat, upřednostňovalo pamidronat (Lacy, 2006). Upřednostnění dvou starších preparátů (klodronatu a pamidronatu) pro pacienty s mnohočetným myelomem je tak v protikladu s doporučením bisfosfonátů pro solidní tumory (Aapro, 2008). Jedním z důvodů této rozdílnosti je dlouhodobé přežití pacientů s mnohočetným myelomem, a tedy důraz na bezpečnost léčby a také vyšší frekvence osteonekróz u pacientů s mnohočetným myelomem ve srovnání s nemocnými metastázami karcinomů (Dunstan, 2007). V současnosti jsou ve stejné indikaci testovány.

17.4 Délka podávání

Délka podávání nebyla zkoumána žádnou randomizovanou studií, takže nejsou dostupná data, od nichž by bylo možné odvodit jednoznačné doporučení. Z této situace vychází doporučení International Myeloma Working Group, které připouští

Tab. 17.1

Doporučení pro podávání bisfosfonátů u mnohočetného myelomu.

Klinická situace	Mayo Clinic consensus statement (Lacy, 2006)	International Myeloma Working Group recommendation (IMWG) (Durie, 2007)
Indikace k zahájení léčby bisfosfáty	Pacienti s mnohočetným myelomem s průkazem lytických ložisek na klasické radiografii, dále pacienti s osteopenií či osteoporózou dle kostní densitometrie	Navíc k základním radiografickým vyšetřením doporučuje IMWG rozšíření vyšetření skeletu o MR vyšetření s gadoliniovým kontrastem, CT a celotělové PET-CT s cílem detekovat drobná ložiska, neviditelná na klasické radiografii. Jejich prokázání přinese pacientovi prospěch z časné zahájené léčby bisfosfonáty.
Doutnající myelom	Bisfosfonáty nejsou doporučeny vyjma klinických studií	Bisfosfonáty nejsou doporučeny
Doba podávání bisfosfonátů	Měsíčně po dva roky. Po dvou letech přerušit, pokud je pacient v kompletní remisi či stabilní plato fázi. V případě aktivní choroby prodloužení intervalu podávání bisfosfonátů na 3 měsíce	Jeden rok, pak přerušit u pacientů, u nichž je dosaženo CR nebo very good PR a současně je jasné, že není přítomna aktivní kostní choroba. V případě, že léčebná odpověď nedosáhla hloubky very good PR, a/nebo je aktivní kostní choroba, pokračuje léčba bisfosfonáty. Po dvou letech: pokud není zřetelná aktivní kostní choroba, lze přerušit. Pokud je aktivní kostní choroba přítomna, doporučuje se pokračování v léčbě.
Doporučení preparátu ze skupin bisfosfonátů	Pamidronat	Klodronat nebo pamidronat

ukončení podávání bisfosfonátů u nemocných v kompletní nebo velmi dobré kompletní remisi nemoci, kteří nemají žádné známky aktivní kostní nemoci. V případě, že trvá aktivita nemoci, anebo je aktivní kostní nemoc nedoporučuje IMWG přerušit podávání bisfosfonátů (Durie, 2007). Stejně tak volné je doporučení Americké onkologické společnosti pro délku léčby bisfosfonáty. Doporučují, aby bisfosfonáty byly podávány po dobu dvou let, a pak aby ošetřující lékař zvážil ukončení jejich podávání u nemocných s dosaženou léčebnou odpovědí, nicméně rozhodnutí o pokračování či nepokračování přenechávají rozvaze ošetřujícího lékaře (Kyle, 2007). Tato doporučení (tabulka 17.1) limitující alespoň u části nemocných délku podávání bisfosfonátů, byla vyvolána zvýšenou četností osteonekrózy v USA, kde je k dispozici pouze pamidronat nebo ibandronat.

Vzhledem k tomu, že v této chvíli jde o názor expertů a studie ověřující typy hypotézy byly zahájeny, je jediným praktickým výstupem naše doporučení pro ČR týkající se podávání bisfosfonátů u nemocných v kompletní remisi trvající déle než 4 roky, kteří nemají osteoporózu a neměli vstupní závažné poškození skeletu. U těchto nemocných může po dohodě s nemocným lékařem zvážit zastavení léčby bisfosfonáty. Použití kalcia a vitamínu D může být jedinou podpůrnou léčbou, doporučeny jsou roční kontroly hustoty.

17.5 Podání bisfosfonátů u pacientů s asymptomatickým myelomem

Inhibici zvýšené osteolýzy u nemocných s asymptomatickým myelomem popsal také Martin (2002). K závěru, že podávání bisfosfonátů je užitečné i pro nemocné, kteří při stanovení diagnózy symptomatického myelomu nemají prokázanou kostní chorobu, přišel nejprve McCloskey (1998), který v závěrečném hodnocení uvádí, že pacienti bez zřetelné kostní nemoci v době stanovení diagnózy profitovali z podávání klodronatu. Tuto otázku, zda podávat bisfosfonáty pacientů s mnohočetným myelomem, kteří ještě nevyžadují léčbu mnohočetného myelomu, řešil ve dvou randomizovaných studiích Musto a spol., vždy s podobným výsledkem a jiným bisfosfonátem (Musto, 2003, 2008). Celkem 90 pacientů s časným stadiem mnohočetného myelomu, kteří nevyžadovali protinádorovou léčbu, randomizoval do dvou skupin, jedna dostávala ve čtyřtýdenních intervalech pamidronat. Po třech letech od zahájení léčby nemoc progredovala u 25 % ve skupině s pamidronatem u 26,8 % ve skupině bez pamidronatu. Medián intervalu do progresu byl 16 a 17,4 měsíce (nesignifikantní). V době progresu byly kostní komplikace přítomné u 81,8 % nemocných ze skupiny dostávající placebo a jen u 40 % nemocných dostávajících pamidronat. Musto uzavírá: profylaktické podávání pamidronatu oddálí vznik kostní nemoci, ale neovlivní interval do progresu nemoci (Musto, 2003). Velmi podobné výsledky publikoval při použití zoledronatu v infuzích á 1 měsíc po dobu jednoho roku. V době progresu byly kostní komplikace statisticky významně méně časté ve skupině dostávající zoledronat (55,5% vs. 78,3%; $p = 0,041$). Jiné analyzované parametry podání zoledronatu neovlivnilo (Musto, 2008).

17.6 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

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

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním se-

lhání, a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hodinu. Pro potenciační nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci.

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

V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravy dávek zoledronatu dle clearance kreatininu, což platí pro nemocné s kreatininem v rozsahu od normálních hodnot až do 256 $\mu\text{mol/l}$. Pro potenciační nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hodnoty urey a kreatininu při každé aplikaci zoledronatu a při zjištění vzestupu léčbu přerušit. Zhoršování renálních funkcí se v klinických studiích objevilo po mediánu 4 měsíců a dále pokračovalo zhruba po další dva měsíce i po ukončení podávání zoledronatu.

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

Nově je dostupný ibandronat i v perorální formě pro léčbu maligní osteolýzy. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) se doporučuje snížení perorální dávky na jednu 50 mg tabletu jednou týdně.

17.7 Nežádoucí účinky léčby bisfosfonáty

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

17.7.1 Gastrointestinální nežádoucí účinky

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

Mírné dráždění v dolní části zažívacího traktu až řídká stolice může provázet nedusíkaté bisfosfonáty, z nichž je k dispozici pouze klodronat. Pokud mají pacienti zácpu po jiných léčcích (centrálně působících analgetických), je to spíše výhodou. Klodronatu se doporučení neulehat po polknutí zpět do postele netýká, protože poškození jícnu nebylo nikdy po klodronatu popsáno (Atula, 2003).

17.7.2 Flu like syndrom

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

17.7.3 Poškození ledvin

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

V případě dusík obsahujících bisfosfonátů (pamidronat, zoledronat) se nepravidelně objevuje postupně narůstající nefrotoxicita. Incidence zhoršování funkce ledvin v průběhu léčby zoledronatem dosahovala až 10 %. Ve studii, srovnávající 4 mg zoledronatu s placebem činila nefrotoxicita zoledronatu 10,9 % a nefrotoxicita placebo 6,7 %, rozdíl nebyl signifikantní (Rosen, 2003). Nicméně nežádoucí působení zoledronatu na ledviny ne-

lze ignorovat, jak zdůrazňují výsledky dalších studií s vyšší frekvencí nefrotoxicity (Oh, 2007), a je nutno při každé aplikaci sledovat hodnotu urey i kreatininu, v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty.

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

U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty byly popsány jak glomerulární, tak i tubulární poškození (Sauter, 2006). Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto léků, buňky ledvin se dostávají do kontaktu s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle, a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození. Ibandronat nemá v roce 2005 dokumentovanou nefrotoxicitu při podávání 6 mg v třítydenních intervalech.

17.7.4 Osteonekróza čelisti u nemocných s mnohočetným myelomem při současné léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty a její prevence

17.7.4.1 Základní informace o problému

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

Osteonekróza čelisti je definována, jako dva měsíce se nehojící defekt v čelisti s obnaženou kostí, časový údaj se však podle jednotlivých autorů liší (Dimopoulos, 2006, Marx, 2003). Mechanismus vzniku při použití dusík obsahujících bisfosfonátů je zatím nejasný (Adam, 2005). Incidence ONČ je podle dostupných údajů u nemocných s MM nejvyšší ze všech nádorů. Durie a spol. uvádí v retrospektivním hodnocení provedeném na 1203 pacientech s MM a karcinomem prsu četnost ONČ u 6,8% nemocných s MM, respektive u 4,4% nemocných s karcinomem prsu. Slabinou tohoto hodnocení je hodnocení ONČ samotnými nemocnými (Durie, 2005). Bamias a spol. uvádí v prospektivním hodnocení souboru 252 nemocných incidence ONČ u MM 9,9% a u karcinomu prsu pouze 2,9%. U obou hodnocení byly podávány bisfosfonáty pamidronat a zolendronat. Je prokázáno, že riziko vzniku ONČ stoupá s délkou podávání bisfosfonátu. Ve zmíněné prospektivní studii činil medián do vzniku ONČ 39,3 měsíců od začátku léčby. Kumulativní riziko vzniku této komplikace v prvním roce podávání zolendronatu bylo menší než 1% a po čtyřech letech léčby se zvýšilo na 11%. U pamidronatu bylo riziko nižší, trend však podobný (po 2 letech 0% ONČ; po 4 letech 4%) (Bamias, 2005). Velmi důležitým poznatkem je skutečnost, že vzniku předcházela ve velké většině případů (90%) zákrok na čelisti nebo vytržení zubu v minulém roce před vznikem ONČ. Existuje řada dalších publikovaných údajů s podobnými závěry (Dimopoulos, 2006, Hoff, 2006). Lze shrnout, že jednoznačnými rizikovými faktory pro vznik osteonekrózy se zdají být mnohočetný myelom, dlouhodobě podávaný dusík obsahující bisfosfonát a extrakce zubu. Velmi podobné jsou i naše zkušenosti u pacientů s myelomem léčených zolendronatem (Hájek, 2008).

17.7.4.2 Preventivní opatření

Níže doporučená preventivní opatření jsou vytvořena na základě analýzy literárních údajů (Marx, 2003, Dimopoulos, 2006, Kyle, 2007, Lacy, 2006, Rugeiro, 2004, Zervas, 2006) a především na základě vlastní zkušenosti České myelomové skupiny v modelovém projektu s hodnocením preventivních opatření, v tzv. programu „ONJ PP“ (Osteonecrosis of the Jaw Preventive Program) při použití zolendronatu (Hájek, 2008). V roce 2006 byla prospektivně sledována incidence ONČ u 43 nemocných, kterým bylo podáno celkem 480 infuzí zolendronatu. Infuze byly podávány v standardním dávkovacím schématu, v dávce 4 mg zolendronatu jedenkrát měsíčně v nitrožilní infuzi. Vzhledem k vysoké incidenci ONČ [9,3% (4/43)] byl zaveden soubor opatření pro rok 2007 sestávající z následujících opatření: 1. stomatologické vyšetření před podáváním bisfosfonátů, včetně panoramatického snímku čelisti. 2. vysazení zolendronatu dva měsíce před plánovanou extrakcí zubu a znovunásazení zolendronatu dva měsíce po zákroku. 3. antibiotická profylaxe amoxicillin/clavulanate 1g p.o. 2x denně 14 dnů při stomatologickém zákroku. 4. pravidelné výplachy chlorhexidinem do zhojení extrakční rány. Po roce zavedení ONJ PP byla vyhodnocena účinnost programu, respektive četnost ONČ. V roce 2007 byl léčen srovnatelný počet 41 nemocných, kterým bylo podáno celkem 465 infuzí zolendronatu. Medián doby léčby zolendronatem byl v roce 2006 celkem 12 měsíců a v roce 2007 činil 13 měsíců. V roce 2007 nebyla v podobném souboru nemocných pozorována žádná ONČ (0/41).

V roce 2006 se ONČ u 4 nemocných vyvinula vždy po extrakci zubu, která byla provedena bez vědomí ošetřujícího hematologa, a nebyla před, ani po ní provedena žádná opatření. Hojení ONČ u těchto nemocných bylo dlouhodobé a nebylo zcela úspěšné. V roce 2007 bylo rovněž provedeno pět extrakcí zubu u nemocných léčených zolendronatem. U těchto pěti nemocných činil medián doby léčby zolendronatem 14 měsíců. V současné době činí medián sledování těchto nemocných 10 měsíců, podle doporučení ONJ PP byla tedy obnovena léčba zolendronatem, a přesto nedošlo ke vzniku ONČ. Při statistickém hodnocení bylo prokázáno, že incidence ONČ při použití preventivních opatření ONJ PP byla statisticky signifikantně snížena ($p=0,003$) v roce 2007 oproti roku 2006. Opatření v rámci preventivního programu ONJ PP byla vyhodnocena jako úspěšná v prospektivním sledování. Zavedení preventivních opatření, kdy jsou nemocní kontrolováni stomatologem před léčbou bisfosfonáty, mají zavedenou antibiotickou profylaxi a přerušenu léčbu zolendronatem v době stomatologického zákroku či extrakce zubu, došlo k minimalizaci rizika vzniku ONČ, která může vést k přerušení léčby a zásadnímu snížení kvality života. **Lze shrnout, že při použití preventivních opatření mohou nemocní bisfosfonáty obsahující dusík bezpečně používat. Důležitá je komunikace s nemocným a opakované ujištění, zda nebyl proveden stomatologický zákrok před každou aplikací bisfosfonátu.**

17.8 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

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

midronatu a zoledronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, ale randomizované studie u mnohočetného myelomu nebyly provedeny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní.
- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3-4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou, zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.
- V případě kompletní remise trvající více jak 4 roky je u nemocného s normální hustotou kostí a bez závažného kostního poškození možné zvážit po dohodě s nemocným ukončení léčby bisfosfonáty (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin, jak podrobně uvádí odstavec 20.6.3.
- Před podáním bisfosfonátů je nutné aktivovat program prevence osteonekróz a koordinovat tuto činnost se stomatologem a nemocným.

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

1. Doporučení pro pacienty

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

2. Doporučení při stomatochirurgickém zákroku

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

- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)
- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní, například 3-4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány.
- Je doporučeno provedení plánovaného zákroku s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena. Ze zkušeností z našeho preventivního programu vyplývá, že dva měsíce byla doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III).
- Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

17.10 Literatura

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendation of an international expert panel. Ann. Oncol. 2008; 19: 420-432.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání. Praha, Grada – Springer Verlag, 2004, 684 s.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Kostní nádorová choroba. Grada Publishing 2005, 296 s
4. Attal M, Harrousseau JL, Leyvraz S et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. Haematologica, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01
5. Atula S, Powles T, Paterson A, McCloskey E: Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. Drugs Safety, 26, 2003, 661 – 671.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005;23:8580-8587.
7. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 334, 1996, 488-493.
8. Bergner R, Henrich MD, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. J. Clin Pharm. 2007; Doi:10.1177/0091270007301801.
9. Body JJ: Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. Eur. J. Cancer., 2004 Suppl. 5-8.
10. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann. Oncol., 14, 2003, 1399-1405
11. Delmas PD, 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.
12. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica, 2006, 91: 968-971.
13. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ: Therapy insight: the risk and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. Nature Clinical Practice Oncology, 2007; 4: 42-54.
14. Durie B, Attal M: Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: IMWG Response to Mayo Clinic Consensus Statement, Mayo clin proc. 2007;82:516-522.
15. Durie BG, Katz, M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate. N Engl J Med. 2005; 353: 99-102.
16. Gimsing P, Carlson K, Fayers P, Turesson I et al.: Randomised Study on Prophylactic Pamidronate 30mg vs. 90mg in Multiple

- Myeloma (Nordic Myeloma Study Group). *Blood* 2007, 110; 11(Suppl. 1): 164a (abstr. 533).
17. Hájek R, Pour L, Adam Z et al.: Successful Prevention of Osteonecrosis of the Jaw During Zoledronat Use in The Patients with Multiple Myeloma. *Haematologica* 2008, 93 (Suppl.1): P. 267 (Abstract 0666).
 18. Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J. Clin Oncol* 2006 Ann. Meeting Proc 24:8528.
 19. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A et al.: Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard dose pamidronat in a myeloma patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19, 2004, 723 – 726.
 20. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical Practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-2472.
 21. Kyle RA, American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *JCO*, 25, 2007
 22. Lacy MQ Dispenzieri A, Gerz MA et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 1047-1053.
 23. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al.: Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finish leukemia Group. Lancet*, 1992, 340, s. 1049-1052.
 24. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL et al.: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12, 2001, 1164-1172.
 25. Markowitz GS, Fine, PL, Stack FJ et al.: Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney International*, 64, 2003, 281-289.
 26. Martín A, García-Sanz R, Hernández J et al.: Pamidronate induces bone formation in patient with smouldering and indolent myeloma with no significant anti-tumor effect. *Brit J Haematol.* 2002; 118: 239-242.
 27. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
 28. Marx RE: Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J. Oral. Maxilar. Surg.*, 61, 2003, 1115–1118.
 29. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *MRC Working Party on Leukemia in Adults. Brit J Haematol.* 1998; 100:317-325.
 30. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al.: Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression free survival in early stage untreated myeloma: results of a randomised trial. *Leukemia Lymphoma*, 2003; 44: 1545-1548.
 31. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccadoro M, Palumbo A; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network: A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1588-95.
 32. Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090-1096.
 33. Purohit OP, Randstone CR, Anthony C et al.: A randomised double blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Brit. J. Cancer.*, 72, 1995, 1289-1293.
 34. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W.Jr. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 100, 2004, 36-43.
 35. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III double blind comparative trial. *Cancer J.*, 7, 2001, 377–387.
 36. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 1998, 2003 1735-44.
 37. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* 15, 2003 31500–3157.
 38. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al.: A systematic review of the role of bisphosphonate in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8, 2004, 4, 1-139.
 39. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral. Maxillofac Surg.*, 62, 2004 5, 527–534.
 40. Sauter M, Jülg B, Porubsky S et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: Mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Amer J Kidney Dis.* 2006; 47: 1075-1080.
 41. Schwarz EM, Ritchlin ChT: Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Research Therapy* 2007 9 (suppl. 1)S7-S13
 42. Smetana S, Michlin A, Rosenman E et al.: Pamidronate induced nephrotoxic tubular necrosis – a casereport. *Clinical Nephrology*, 61, 2004, 63-67.
 43. Tanvetyanon T, Stiff PJ: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 897-907.
 44. Van Doorn KJ, Neyns B, Van Der Niepen et al.: Pamidronate related nephrotoxicity in a patients with osteolytic bone metastases. *Nephron*, 89, 2001, 467 – 468.
 45. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of a jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. *Brit J Haematol.* 2006; 134: 620-623.
 46. Zometa® (zoledronic acid). US product information. Novartis Pharma, November 2004.

18. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – ANÉMIE

18.1 Anémie

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

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

Anémie, která je takzvané symptomatická, neboli která dělá

svému nositeli potíže, se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů.

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

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

Ósterborg 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 Hodgkinským lymfomem (Ósterborg, 1996).

Damacco 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. Tato dvojité slepé studie obsahovala 145 pacientů s mnohočetným myelomem (Damacco, 2001).

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

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

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

18.2 Doporučená indikace erythropoezu stimulujících faktorů v ČR

V souladu s doporučením České hematologické společnosti JEP je vhodné zvážit podání erythropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původ anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob. Preparáty stimulující erythropoezu je možno podat pacientům s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l, u nichž byl vyloučen:

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

Podání preparátu erythropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erythropoetin. Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na ery-

tropoetin lze očekávat při vysokém endogenním erythropoetinu nad 200 či nad 500 jednotek a dále při současně závažné trombocytopenii a neutropenii.

18.3 Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erythropoezu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b). Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erythropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.
- Erythropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním, jak uvádí „European best practice guidelines for management of anaemia in renal failure (Cameron, 1999).

18.4 Literatura

1. Cameron JS: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
2. Damacco F, Castoldi G, Rodger S: Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
3. 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.
4. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D. et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study group. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
5. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. for Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 122, 2003, 3, 394-403.
6. Jones M, Schenkel B, Just J: Epoetin alfa improves quality of life in cancer patients. Results of a metaanalysis. *Cancer*, 101. 2004, 8, 1720-1732.
7. Ósterborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 87, 1996, 2675-2682.

19. PROFYLAKTICKÁ OPATŘENÍ

Profylaktická opatření jsou nezbytnou součástí péče o nemocné. V řadě případů jsou obecná a režimová pro všechny nemocné s MM (dostatečná hydratace, vyvarovat se infekčním komplikacím, nic těžkého nezvedat...) a měla by být v podstatě doporučena všem nemocným s MM na začátku léčby.

Řada opatření je však specifická a souvisí s podanou léčbou. V poslední době většina nemocných s MM dlouhodobě přežívá až desítky let. Kvalita života po ukončené léčbě je významná. Proto je cílem specifických profylaktických opatření použitých na ochranu nemocného před vedlejšími účinkem léčby významnou složkou rutinní praxe. Patří sem použití acykloviru při léčbě borteozomibem, profylaxe trombembolické nemoci při použití imidů, profylaxe zácpy při použití thalidomidu nebo komplexní stomatologický program proti vzniku osteonekrózy při použití bisfosfonátu. Bohužel zatím neexistuje účinná profylaxe vzniku polyneuropatie, která je vedlejšími účinkem jak thalidomidu, tak borteozomibu. Níže jsou uvedena vybraná profylaktická opatření.

19.1 Profylaktická opatření trombembolismu

19.1.1 Základní informace o tromboembolismu u pacientů s mnohočetným myelomem

U nemocných s mnohočetným myelomem existuje zvýšené riziko tromboembolické nemoci (dále TEN) i jiných trombotických komplikací. Trombotické komplikace se vyskytují zejména při kombinované léčbě thalidomidem nebo lenalidomidem, ale byly ve zvýšeném počtu pozorovány též při použití kombinovaných režimů na bázi vysokých dávek dexametazonu. Kromě hyperviskozity se v patogenezi trombotických komplikací uplatňuje celá řada mechanismů, u pacientů s aktivním myelomem především vysoká hladina von Willebrandova faktoru a faktoru VIII (Minnema, 2003), současně byla popsána získaná deficeience proteinu S (Auwerda, 2007). Zjištěna byla i získaná (non-Leidenská) APC rezistence (Zangari, 2002), tato bývá jen přechodná a je spojena s vyšším rizikem TEN (Elice, 2006). Riziko TEN zvyšuje léčba thalidomidem (Zangari, 2001, Bowcock, 2002, Facon, 2005), zejména v kombinaci s kombinovanou chemoterapií zahrnující doxorubicin (Zangari, 2002, Zangari, 2003) nebo v kombinaci s dexametazonem (Rajkumar, 2002, Cavo, 2004, El Accaoui, 2007). Kromě výše uvedených faktorů asociovaných přímo s mnohočetným myelomem a jeho léčbou se mohou u daného pacienta uplatňovat další rizikové faktory na myelomu a jeho léčbě nezávislé. Riziko vzniku TEN je u MM při léčbě kombinované s thalidomidem velmi vysoké, dle různých studií 5% - 30% (Zangari, 2004, Hájek, 2005). Riziko je vyšší v kombinovaných režimech s kortikoidy či antracyklinem, při léčbě relapsu je riziko nižší (Zangari, 2004). Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie, jejímž primárním cílem by bylo řešení vhodné profylaxe TEN u pacientů s mnohočetným myelomem. Existuje však několik nerandomizovaných srovnávacích studií, prokazujících účinnost či neúčinnost profylaktických postupů. Americká studie neprokázala účinnost nízké dávky warfarinu, ale prokázala účinnost enoxaparinu v dávce 40 mg denně u pacientů s mnohočetným myelomem, léčených kombinovanou chemoterapií s thalidomidem (Zangari, 2004). Podobně byl pozorován pokles TEN na akceptovatelných 6% při použití nízkomolekulárního heparinu (dále LMWH) u režimu TAD (thalidomid, adriamycin a dexametazon) (Lokhorst, 2005). V další studii došlo při léčbě MPT (melfalan, prednison, thalidomid) po přidání enoxaparinu ke snížení výskytu TEN z 20% na 3% (Palumbo, 2006). Naproti tomu nedostatečná účinnost warfarinu byla potvrzena i v dalších studiích. V italské studii Bologna 2002 byl použit warfarin v nízké dávce po zkušnosti s výskytem 26% TEN u prvních 19 nemocných. Jeho použití vedlo k redukcí TEN na 12% u dalších 81 nemocných, což bylo autory označeno jako nedostačující (Cavo, 2005). Warfarin v nízké dávce není schopen snížit riziko vzniku TEN na základní úroveň, zatímco LMWH ano (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Většina center tedy již v současnosti provádí profylaxi TEN pomocí LMWH (Weber, 2003, Palumbo, 2004, Rus, 2004). Aspirin byl použit v profylaxi TEN při léčbě zahrnující thalidomid, pegylovaný doxorubicin, vincristin a dexametazon a jeho podání vedlo ke snížení incidence TEN z 58% na 15-19% (Baz, 2005). Údaje o možném pozitivním účinku Aspirinu však zatím nelze považovat za dostatečné k formulaci klinických doporučení, bude třeba ověření v dalších studiích (Hirsh, 2007).

Problém rizika TEN se ukázal zjevným i při léčbě konvenčními režimy s vysokodávkovaným dexametazonem typu VAD. Ve studii CMG 2002 jsme během indukční fáze a stimulace zaznamenali u 253 pacientů celkem 30 trombotických komplikací a 4 náhlá úmrtí, u nichž nelze vyloučit akutní koronární trombózu jako příčinu (Hájek, 2005). Výskyt trombotických komplikací tedy představuje 11,9% a pokud bychom započítali i náhlá úmrtí, 13,4%. Na základě těchto dat bylo v dodatku

protokolu studie formulováno doporučení profylaktického podávání LMWH v dávce 100j/kg 1x denně. Poté byla retrospektivně srovnána data od 223 nemocných s profylaxi a bez profylaxe. Ve skupině s důsledně prováděnou profylaxi během indukční léčby došlo k významnému snížení rizika vzniku trombózy, a to z 12,4% (17/137) na 1,2% (1/86) (Hájek, 2005). Vzhledem k tomu, že 86% všech TEN bylo pozorováno během indukční fáze a při stimulaci bylo nadále doporučeno chránit nemocné po celou dobu předtransplantační léčby.

Výskyt TEN během indukční léčby s použitím kombinovaných režimů zahrnujících thalidomid, lenalidomid nebo kombinaci antracyklinů a vysoké dávky dexametazonu odpovídá střednímu až vysokému riziku TEN u jiných kategorií pacientů, u nichž byl efekt profylaxe nízkomolekulárním heparinem prokázán a je všeobecně považován za postup lege artis (Geerts, 2004). LMWH jsou považovány za základní lék pro profylaxi TEN u pacientů s mnohočetným myelomem i v posledním doporučení panelu expertů (Palumbo, 2008).

19.1.2 Rizika trombembolické nemoci (TEN) u nemocných s MM

Riziko TEN během léčby mnohočetného myelomu je dáno jednak trombogenitou léčebného režimu, jednak dispozicemi pacienta. V dalším textu jsou uvedeny léčebné protokoly rozdělené podle rizika TEN, faktory, zvyšující riziko TEN a nakonec doporučená opatření pro jednotlivé rizikové skupiny s přihlédnutím k dosavadní antitrombotické léčbě u konkrétního pacienta.

Různé léčebné režimy používané v léčbě MM mají různé riziko vzniku TEN.

Zatímco použití vysoce účinných imunomodulačních látek, thalidomidu a lenalidomidu, zvyšuje riziko TEN, bortezomib je lékem s pravděpodobně nulovým tromboembolickým potenciálem, neboť při jeho použití i v kombinovaných režimech je četnost TEN minimální (San Miguel, 2008). Nelze vyloučit dokonce jeho profylaktický efekt, neboť snižuje agregaci trombocytů s některými induktory (Avco, 2008). Rizikovitost režimů je dána především kombinací určitých látek, imidů, vysokodávkovaných kortikoidů a antracyklinů. Každý lékař by si měl uvědomit, jak rizikový je režim, který chce nemocnému aplikovat, a především, jak rizikový je nemocný. Je jisté, že u nemocného s historii TEN v anamnéze je správným rozhodnutím použít režim s bortezomibem. Léčebné režimy lze dle rizika vzniku TEN rozdělit následovně:

1. režimy s vysokým rizikem

Léčba nově diagnostikovaných pacientů režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny.

2. režimy se středním rizikem

Léčba relapsu režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny.

3. režimy s nízkým rizikem

Léčba režimy obsahující bortezomib nebo konvenční chemoterapie (s výjimkou režimů s kombinací antracyklinů a kortikoidů).

Faktory, zvyšující riziko o 1 stupeň jsou: upoutání na lůžko, fraktura končetiny, diabetes mellitus, infekce, nefrotický syndrom, srdeční nedostatečnost (NYHA III-IV nebo otoky DK), respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katetr, rozsáhlé varixy, obezita (BMI>30), známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny (nebo ukončená před méně než 3 měsíci). **Anamnéza prodělané tromboembolické příhody posouvá riziko automaticky do vysokého stupně.**

19.1.3 Profylaktická opatření

1. Vysoký stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně.

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

2. Střední stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH 50 IU/kg 1x denně.

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

3. Nízký stupeň rizika:

Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy)

U pacientů se současnou indikací Aspirinu: Aspirin 100 mg/den

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

Před zahájením terapie LMWH je nutno provést vyšetření krevního obrazu a vhodné je i základní koagulační vyšetření (APTT, INR, FBG). Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod $30 \times 10^9/l$, nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT. Je nutno kontrolovat počet krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie. U pacientů s významnou renální insuficiencí existuje riziko kumulace LMWH a je nutno monitorovat léčbu vyšetřením anti-Xa. (odběr 3-4 hodiny po aplikaci LMWH, doporučená hladina 0,20-0,40 aXa/ml).

Kompresní punčochy s graduovaným tlakem mohou přinést užitek pacientům s anamnézou TEN nebo s chronickou žilní insuficiencí.

U pacientů s kontraindikací LMWH je možnou alternativou warfarin s cílovým rozmezím INR 2,0-3,0. Nutná je však frekventní monitorace INR s ohledem na kolísající účinnost warfarinu v průběhu chemoterapie.

V případě závažnější poruchy koagulace je vhodná konzultace hematologa.

19.1.3 Doporučení pro profylaxi TEN u nemocných s MM

- Každý lékař by si měl uvědomit, jak rizikový pro trombocytickou nemoc (TEN) je režim, který chce nemocnému aplikovat, a především, jak rizikový je nemocný.
- Vysoká rizikovitost léčebných režimů pro TEN je dána především použitím kombinovaných režimů s imidy, vysokodávkovanými kortikoidy a antracykliny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Rizikovitost je vyšší při léčbě nově diagnostikovaného onemocnění a je dále zvyšována některými komplikujícími chorobami a charakteristikami pacienta. Nejrizikovější jsou pacienti s již prodělanou TEN.
- Všechny režimy obsahující bortezomib mají nízké riziko vzniku TEN. U nemocného s historií TEN v anamnéze či jiným vysokým rizikem pro TEN je správným rozhodnutím použít režim s bortezomibem, který má nejnižší trombogenní potenciál (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Pro definované stupně rizika je doporučena profylaxe:
 1. Vysoký stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně.
 - U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kon-

trolly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně. *

2. Střední stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 50 IU/kg 1x denně. *

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

3. Nízký stupeň rizika: Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy)

U pacientů se současnou indikací Aspirinu: Aspirin 100 mg/den

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

● Před podáním profylaxe je doporučeno provést vyšetření krevního obrazu a koagulační vyšetření. Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod $30 \times 10^9/l$, nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT.

● Je nutné kontrolovat počet krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie.

● U pacientů s významnou renální insuficiencí je nutné monitorovat léčbu vyšetřením anti Xa.

● U pacientů s kontraindikací LMWH je možnou alternativou warfarin s cílovým rozmezím INR 2,0-3,0. Nutná je však frekventní monitorace INR s ohledem na kolísající účinnost warfarinu v průběhu chemoterapie.

● Profylaktická opatření je možné ukončit neprodleně po ukončení léčby.

* Dávkování se týká nadroparinu, enoxaparinu a deltaparinu.

19.2 Profylaxe infekčních komplikací

Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při klasické chemoterapii doporučováno (Cornely, 2004).

U režimů s vysokým imunosuprimujícím účinkem (režimy založené na opakovaných vysokých dávkách glukokortikoidů (VAD) se doporučuje zvážit profylaxe pneumocysty (Mascheimer, 2004).

Standardní antimykotická profylaxe je doménou alogenního transplantačního postupu. Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum, například fluconazol po dobu podávání dexametazonu (Cornely, 2004).

Antitherpetická profylaxe (acyclovir) není standardním postupem při běžné chemoterapii. Na základě zvýšené četnosti pásového oparu v průběhu léčby bortezomibem (10-15 %) se nově doporučuje podávat antitherpetická antivirotika po dobu léčby bortezomibem. Standardní dávku 3×400 mg acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1×400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (Pour, 2009). Podobné opatření je vhodné při recidivující herpetické infekci v anamnéze i v jiných léčebných režimech.

Je vhodnou a užitečnou praxí vybavit nemocného léčené režimy způsobující závažnou leukopenii a neutropenií častěji tzv. antibiotickým balíčkem (např. Augmentin, Klacid, a jiné). Při zjištění první teploty může nemocný zpravidla jen po telefonické konzultaci neprodleně zahájit léčbu.

19.3 Literatura

1. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, Leebeek FW: Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007 Feb; 92(2):279-80.
2. Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O.: Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res*. 2008; 121(4):567-71.
3. Bowcock, SJ., Rassam, SM., Ward, SM., et al.: Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*, 2002, 7, 51-53.
4. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al.: The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005 Dec; 80(12):1568-74.
5. Cavo, M., Zamagni, E., Cangini D., et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 2005, 1, 35-39.
6. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al.: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, 826-831.
7. Cornely O A., Böhme A., Buchheidt D. et al.: Profylaxe invazivních mykotických infekcí u nemocných s hematologickými maligními chorobami a solidními tumory 637-642. in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
8. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007 Jun; 97(6):1031-6.
9. Elice F, Fink L, Tricot G, et al.: Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2006 Aug; 134(4):399-405.
10. Facon, T., Mary, JY., Hulin, C., et al.: MP-Thalidomide and high high-dose dose therapy therapy using using Melphalan Melphalan 100 mg/m 100 mg/m² for for newly newly diagnosed diagnose myeloma patients myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis analysis of the IFM 99 of the IFM 99-06 trial on 340 patients. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL10.07.
11. Geerts, WH., Pineo, GF., Heit, JA., et al.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 126, 2004, , 3 Suppl., 338-400.
12. Hájek, R., Maisnar, V., Krejčí, M. : Thalidomid. *Klin farmakol Farm.*, 2005, 19, 43-46.
13. Hajek,R., Scudla, V., Schutzova, M., et al.: Results of the CMG using autologous transplantation or autologous retransplantation *Haematologica*, 2005, 90, supplement No. 1, PO.604.
14. Hirsh J: Risk of Thrombosis With Lenalidomide and Its Prevention With Aspirin. *Chest*. 2007;131:275-277.
15. Lokhorst, HM., Breitkreuz, B., van der Holt, E., et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin , dexamethasone and HD melphalan in patients wit multiple myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
16. Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D., Diagnostika a antimikrobiální léčba plicních infiltrátů u pacientů s febrilní neutropenií s. 573-582. in: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
17. Minnema, MC., Fijnheer, R., De Groot, PG., et al.: Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost.*, 3, 2003, 445-449.
18. Palumbo A, Bringhen S, Caravita Tet al.: Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):825-31.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb; 22(2):414-23.
20. Pour L., Adam Z., Buresova L., Krejci M. et al.: Varicella-Zoster Virus Prophylaxis with Low-Dose Acyclovir in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bortezomib. *Lymphoma & Myeloma* (in press).
21. Rajkumar, SV., Hayman, S., Gertz, MA., et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.*, 2002, 20, 4319-4323.
22. Rus, C., Bazzan, M., Palumbo, A., et al.: Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma: serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.*, 11, 2004, 2063-2065.
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28; 359(9):906-17.
24. Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 2003, 21, 16-19.
25. Zangari, M., Anaissie, E., Barlogie, B., et al.: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98, 2001, 1614-1615.
26. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 13, 2002, 187-192.
27. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.*, 126, 2004, 715-721.
28. Zangari, M., Barlogie, B., Thertulien, R., et al Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma*, 2003, 4, 32-35.

20. INFORMOVÁNÍ NEMOCNÉHO A JEHO PODPORA

Vhodné informování nemocného je základem pro získání jeho souhlasu s další léčbou a je také předpokladem dobré spolupráce. Je důležité, aby nemocný 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. Nemocní s mnohočetným myelomem by měli být informováni o možných podporách ze strany společnosti.

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

K dispozici je brožurka pro pacienty „Mnohočetný myelom. Jak včas rozpoznat tuto nemoc a jak s ní žít“. K dispozici je i řada dalších brožur o jednotlivých modalitách léčby, klinických studiích, léčbě bolesti a jiných tématech. Řadu informací lze najít na internetové stránce www.myeloma.cz a stránce občanského sdružení „Klub pacientů mnohočetný myelom“ (www.mnohocetnymyelom.cz). Je tak k dispozici dostatečné množství podpůrných materiálů, které může lékař postupně použít při práci s nemocným.

Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit nemocnému v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa. Nejistota obvykle stresuje nemocného a jeho rodinu ještě více než poznání nepříznivé skutečnosti.

Vstupně je nutné se u nemocného jednoznačně ujistit, komu mimo něj lze diagnózu a další podrobnosti sdělit. Tato informace by měla být zapsaná jednoznačně ve zdravotnické dokumentaci nemocného.

Nemocným a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim všechny jejich otázky a to obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.

Po ukončení podávání základní informace se doporučuje předat nemocnému a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je sestavena tak, aby byla pochopitelná pro nemocného a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám dalších informačních služeb.

Nemocnému a jeho příbuzným je vhodné doporučit, aby si všechny otázky, které jej napadnou v průběhu domácí léčby, zapsal a při příští kontrole lékaři předložil jejich seznam. Takto se stává návštěva v ambulanci vysoce efektivní.

Nemocní by měli být informováni o jménech hlavních odborníků týmu, který se o něj stará.

Plán léčby je nutno sdělit nemocnému pro něj pochopitelným způsobem a musí být stručně zapsán ve zdravotnické dokumentaci tak, aby ostatní lékaři z dokumentace pochopili tento plán.

Nemocní by měli být upozorněni na neregulované množství

informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na pro ně vhodné stránky.

Nemocnému by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

20.1 Doporučení pro komunikaci s nemocným

- **Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit nemocnému v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Vstupně je nutné se u nemocného jednoznačně ujistit, komu mimo něj lze diagnózu a další podrobnosti sdělit. Tato informace by měla být zapsaná jednoznačně v jeho zdravotnické dokumentaci (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Po ukončení podávání základní informace se doporučuje předat nemocnému a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocnému a jeho příbuzným je vhodné doporučit, aby si všechny otázky, které jej napadnou v průběhu domácí léčby, zapsal a při příští kontrole lékaři předložil jejich seznam (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocní by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na pro ně vhodné stránky (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocnému by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**

20.2 Literatura

Jak nemocní, tak lékaři si mohou jednotlivé brožury nechat poslat po objednání telefonickým (532 235 551) nebo přes internet (odkaz „Napište nám“ na vstupní straně www.myeloma.cz)

Doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“ byla vypracovaná s podporou následujících výzkumných projektů:

LC06027, MSM0021622415, MSM0021622434, MSM0021620808, VZ MZ01179906, MZOVFN2005, IGA NR/9317-3 a NR/8183-4.

URC-CMG
UNIVERSITY RESEARCH CENTRE
CZECH MYELOMA GROUP