proLékaře.cz | 6.9.2025

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou myelómovou spoločnosťí 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 souhlase s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.
3. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších medicínských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.
4. Návrh prvního vydání byl předložen k diskuzi 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 diskuzi 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 *„ case control study“*.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace *„in extenso“*.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a / nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

2. 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 případů mnohočetného myelomu předchází monoklonální gamapatie nejasného významu *(monoclonal gammopathy of unknown (udetermined) 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 dřeně:

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

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

4. Zhoršená funkce ledvin

5. Hyperkalcemie

U jednotlivého pacienta 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 obstřiků, 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 monoklonání 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 clearence (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 vztažením ke koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené 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 přihlédnout 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 dřeně 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 proveden 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 proliferačních 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, clearence 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 podezřelé oblasti	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, změn 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 hyperdiploidií, nízkým výskytem abnormalit 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32. Pacienti s tímto typem mnohočetného myelomu mají delší přežívání a vyšší expresi cyklinu D1. Při výskytu translokace t(11;14)(q13;q32) se pravděpodobná délka přežití odhaduje na 49,6 vs. 38,7 měsíců bez nálezu této translokace. Druhý typ mnohočetného myelomu je reprezentován mnohočetnými chromozomálními zlomy,

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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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

1. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J. et al. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék., 2006; 52: 9-31.
2. Avet-Loiseau H: Genetics of multiple myeloma. Hematology 2005; 1(1):206-210.
3. Baur A, Stabler A, Nagel D et al.: Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical stating system of Durie and Salmon. Cancer, 2002; 95, 1334 – 1345.
4. Fabian P, Moulis M: Možnosti histologického vyšetření kostní dřeně při diagnostice mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék., 2006; 52: 66-70.
5. 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).
6. Fonseca R: Multiple Myeloma: Cytogenetics, FISH, and beyond. Lymphoma & Myeloma 2004, 11.
7. 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.
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 Patiens after Autologous Transplantation. Blood, 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
9. Kuglík P, Filková H, Oltová A et al. Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék., 2006; 52: 76-78.
10. Mirzei S, Filipits M, Keck A. et al. Comparison of Technecium -99 MINI imaging with MRI for detection of spine infolvement in patients with mutlipe myeloma. BMC Nucl Med, 2003; 11: 2-3.
11. Mysliveček M, Neukula V, Bačovský J: Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék., 2006; 52: 46-54.
12. Mysliveček M, Bačovský J, Nekula J et al.: Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. Nukleární medicína, 2003; 220-230.
13. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al.: Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. Klin. Onkol., 2004; 17, 13-17.
14. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al.: Prediktivní cena 99mTc-MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. Klin. onkol., 2004; 22-29.
15. Mysliveček M, Bačovský J, Koranda P et al.: Technetium-99m-MIBI scintigraphy in patients with multiple myeloma: a role of the examination in the follow-up and its prognostic value. Eur. J. Nuclear Med., 30, 2003; Suppl 2, s.284.
16. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J: Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. Čes. Radiol., 52, 1998; 5, 290-294.
17. Nekula J, Mysliveček , Bačovský J et al.: Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. Čes. Radiol., 58, 2004; 2, s. 65-70.
18. Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al: Multiple myeloma: Predictive value of MRI of the spine and 99Tc MIBI scintigraphy in the diagnosis and therapy. Eur. Radiol, 14, 2004 Suppl. 2, s. 30
19. Neubauer J, Repko M: Metodika kostní biopsie za navigace CT. Vnitřní Lék., 2006; 52: 71-75.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Smith A, Wisloff F, Samson D et al.: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Brit J Hametol, 2005; 132: 410-451.
24. Ščudla V: Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék., 2006; 52: 55-65.
25. 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.
26. Ščudla V, Bačovský J, Vytřasová M: Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. Osteol. bulletin, 6, 2001; 3, 95.
27. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al.: Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. Čs. Revmatol., 5, 1997; 1, 51-52.
28. Tichý M, Maisnar V: Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. Vnitřní Lék., 2006; 52: 41-45.
29. 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.

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 nehodgkinských 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 morfologického 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 (mimokostního) 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 Salmona. 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 Salmona 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 hyper**C**alcemii, **R**enalní insuficienci, **A**nemii a kostní (**B**one) 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 Salmona

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 Salmona 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
Asyptomatický 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

Tab. 5.1

Kritéria mnohočetného myelomu dle *Durieho a Salmona, 1975.*

Velká kritéria	Malá kritéria
1) plazmocytom (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, asyptomatického a symptomatického myelomu *(International Myeloma Working Group, 2003)*.

MGUS	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
Min-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) 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		**Symptomatický nesekreční myelom** *Infiltrace dřeně plazmocyty10 % a více bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale s poškozením tkání a orgánů*
Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození monoklonálním imunoglobulinem		

Tab. 5.3

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 dřeň 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. 5.4

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

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.
Normální kostní dřeň 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. 5.5

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

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je nejméně 2,0 x 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 myelomovem *(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 µmol/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 denzitometrií 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)

proLékaře.cz | 6.9.2025

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	ano - ne
	koncentrace Ca do 3 mmol/l	ano - ne
	normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu	ano - ne
	relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l,	ano - ne
	c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	
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	ano - ne
	zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l	ano - ne
	více než 3 osteolytická ložiska	ano - ne
	vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l,	ano - ne
	c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	
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	Abumin (g/l)
I	< 3,5	≥35
II	< 3,5	< 35
	nebo 3,5-5,5	≥ 35
III	> 5,5	

5.6 Literatura

1. Durie BG: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer, 1975; 36: 842-854.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International staging system for multiple myeloma. J. Clin. Oncol., 2005; 23 (15): 3412-3420.
3. Menke DM, Horny HP, Griesser H et al.: Primary lymph node plazmocytomas (plasmacytic lymphoma). Amer J Clin Pathol, 2001; 115: 119-126.
4. 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 prednizone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med., 2008; 28, 359(9):906-17.
5, 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 požadavek, 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 definicí 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 progrese onemocnění (PD) neliší od předchozích EBMT kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení.

Nové kategorie jsou dvě:

1. „Stringent“ CR (sCR), k jejímuž stanovení je nutné provést u nemocného v CR vyšetření volných lehkých řetězců v séru (*Bradwel, 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*).
2. „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 dosahovaných výsledků léčby (např. nemocní s nesecernující formou MM nebo AL amyloidózou).

Celková léčebná odpověď (Overall Response Rate; ORR)

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 *nebo* imunofenotypizace CR
« *Complete Remission* »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči *a* normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5%) *a* ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami VGPR
« *Very Good PR* »	≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin *nebo* jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze PR
« *Partial Remission* »	≥ 50 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru *a* ≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči *nebo* M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin 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 *nebo* PD PD
« *Progressive disease* »	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo 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 předléčených, 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 (Overal 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 progrese (Progression Free Survival; PFS), neboť TTP nelze vypočítat (viz tabulka). Velmi užitečný interval je trvaní 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 zátěže 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 progrese *nebo* 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 progrese *nebo* úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
TFI « *Treatment Free Interval* »	Interval definovaný jako doba od ukončení léčby do zahájení léčby další progrese/relapsu
TNT « *Time to Next Therapy* »	Interval definovaný jako doba od zahájení léčby do zahájení léčby další progrese/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 progrese nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
OS « Overall Survival »	Klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí

6.3 Stanovení relapsu nebo progrese onemocnění

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

6.3.1 Definice RELAPSU a PROGRESE 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 pří léčbě. Refrakterní myelom má dvě kategorie: **Relabující a refrakterní myelom** (léčba relapsu či progrese) nebo **primárně refrakterní** v případě primoléčby.

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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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.**

6.3.3 Jiné parametry vyžadované ke stanovení relapsu či progrese MM

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

6.3.4 Stanovení relapsu či progrese 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 progrese 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 Používaní 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 léčebné odpovědi 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 zdokumentovaná. Stanovení nové aktivity onemocnění je rovněž často podhodnoceno. Oba dva parametry, správné zhodnocení léčebné odpovědi a správné stanovení přesné doby relapsu či progrese 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 pozitivity 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 pozitivity a negativity či je imunofixace stále pozitivní, je vhodné tento stav neoznačovat jako relaps, ale popsat maximální dosaženou léčebnou odpověď CR s následným kolísáním pozitivity 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 organizmu 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.**

proLékaře.cz | 6.9.2025

- **Je vhodné jasně stanovit nejméně interval TTP, dobu do progrese 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 opakovaní 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, Bezdickova 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 možností 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 excise 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 podávaní 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 zdravotnických zařízením pro daný centrový lék.

Thalidomid v súčasnosti 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.

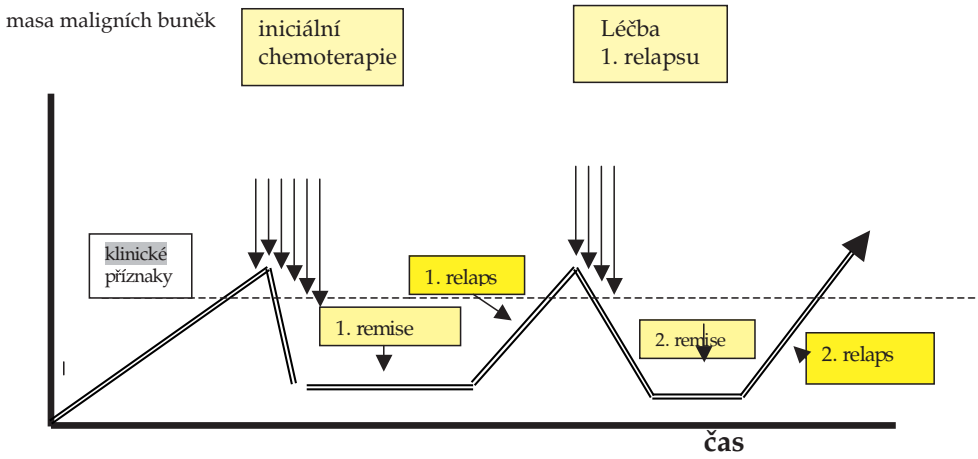
8. OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Mnohočetný myelom je i v roce 2008 považován za nevyléčitelné 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.

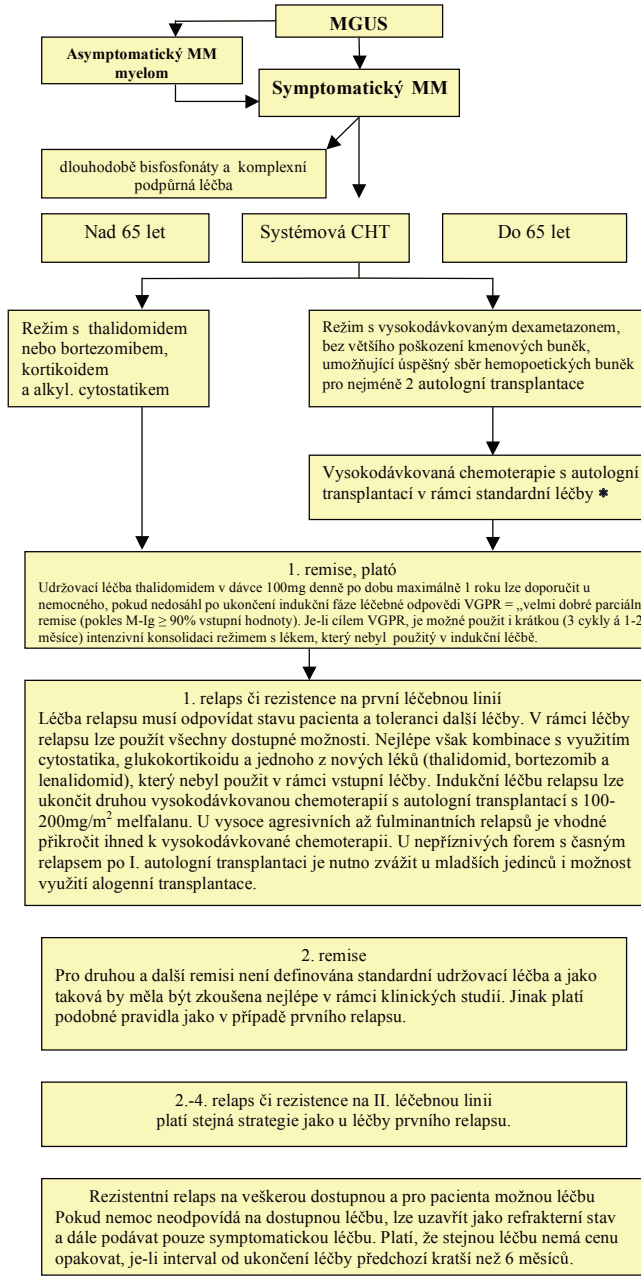
Informace o léčbě didakticky rozdělíme do dalších kapitol, ve kterých bude rozebrána iniciální protinádorová léčba, postupy v průběhu remise a léčba relapsu. Možnosti protinádorové léčby z pohledu roku 2008 uvádí obr. 8.2.

proLékaře.cz | 6.9.2025

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



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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 zkostnatělé, což by v dnešní éře novějších léků mohlo znamenat „podléčení“ 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 zjednodušeně 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 kompletních remisí 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 problém. 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 molekurní 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 (*Harrousae, 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 jediné 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 rozhodovaním o pokračování léčby po 4 cyklech indukční léčby na základě toxicity a především léčebné účinnosti. Pokračovat lze jen tehdy, je-li dosaženo parciální remise.

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 indviduálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávaní, lze považovat u nemocných v druhém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejíž 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 nejúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Hovoříme-li o nejúčinnějších 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 konvečního 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 lekáři 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 prednizonem je referenčním standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk, a to na základě výsledků tří randomizovaných klinických studiích (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednizonem je nově zjištěný vysoce účinný režim, který lze považovat za doposud nejúčinnější režim (hodnoceno počtem dosažených kompletních remisí) u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk. 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 nepoškozuje kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, etoposid, vinkristin, cyklofosfamid…). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Kombinace nových léků s kortikoidy nebo jejich monoterapie v případě, že je oprávněné se domnívat, že kombinovanou léčbu by nemocný netoleroval (např. vstupní cytopenie…) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Kombinovaná chemoterapie bez thalidomidu a bortezomibu s dominantním postavením alkylačních cytostatik či glukokortikoidů reprezentovaná původním standardem, tj. kombinací melfalanu s prednizonem 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 vyhražený pro nemocné s malou tolerancí, nízkým vstupním status 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 lékaři 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 zjevné, 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:

- Stejné možnosti jako pro primoléčbu.
- Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem 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).

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 guidelines 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 možnost 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 prognózu 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.

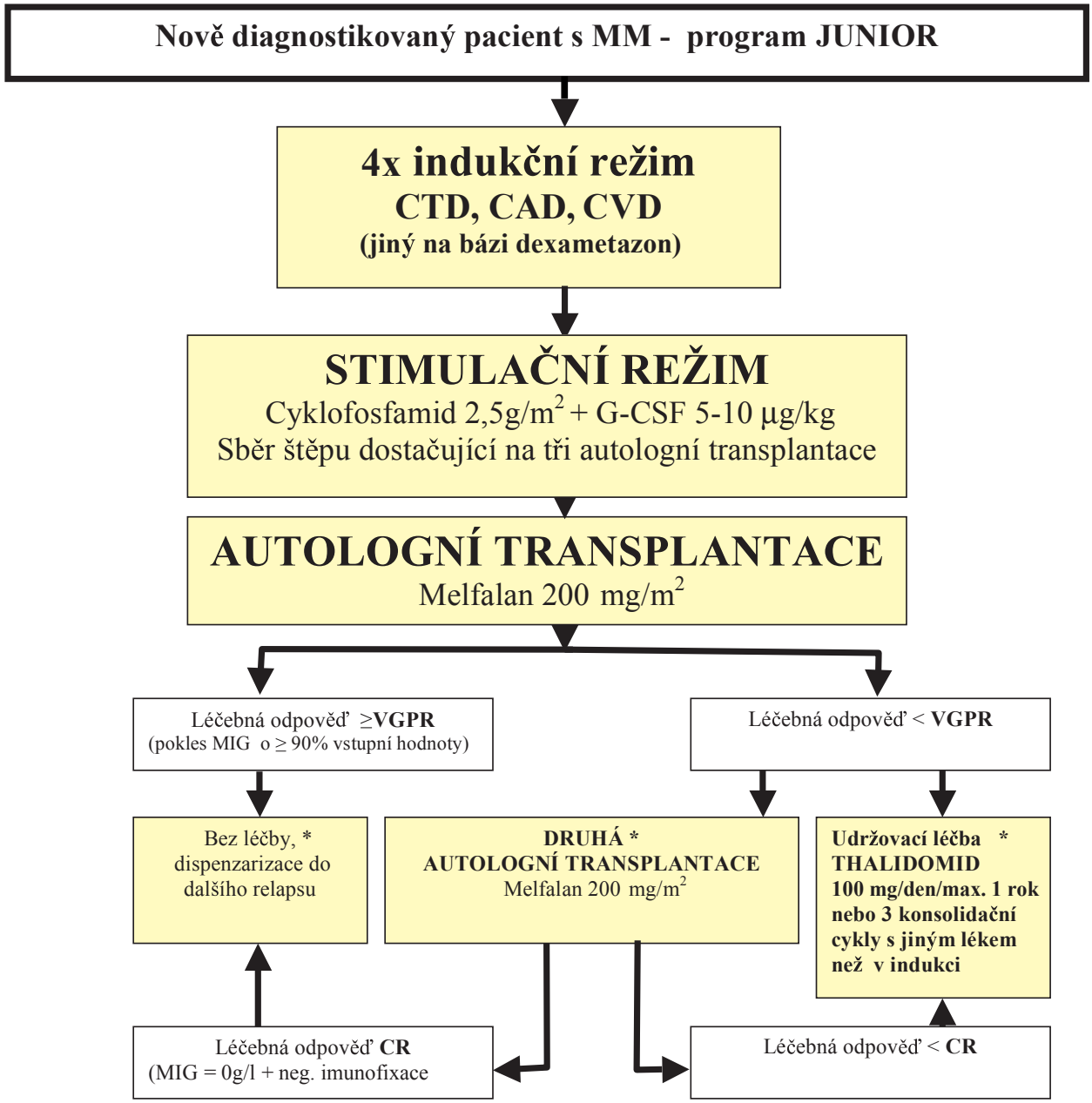
Rovněž je nutné zdůraznit, že v případě pokročilých onemocnění je nutné zpravidla léčit velmi individuálně a využít možných modifikací léčebných schémat. Jestliže si na jedné straně stanovujeme vysoké cíle v primoléčbě (nejlépe CR, nejhůře VGPR), pak v případě např. pátého relpasu onemocnění je adekvátním 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)

proLékaře.cz | 6.9.2025

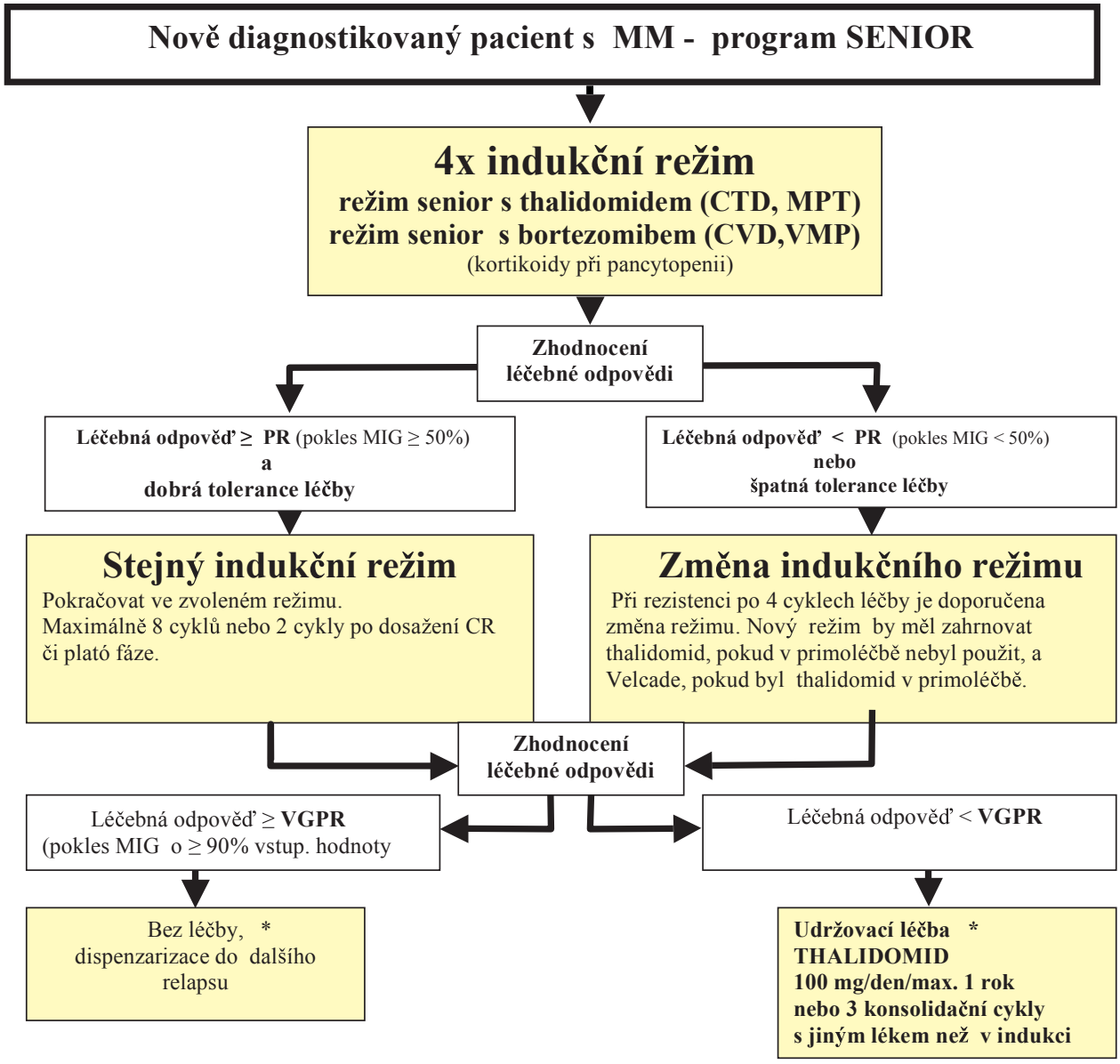
Tab. 9.1 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty **do 65 let - primoléčba.**



* **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).**

proLékaře.cz | 6.9.2025

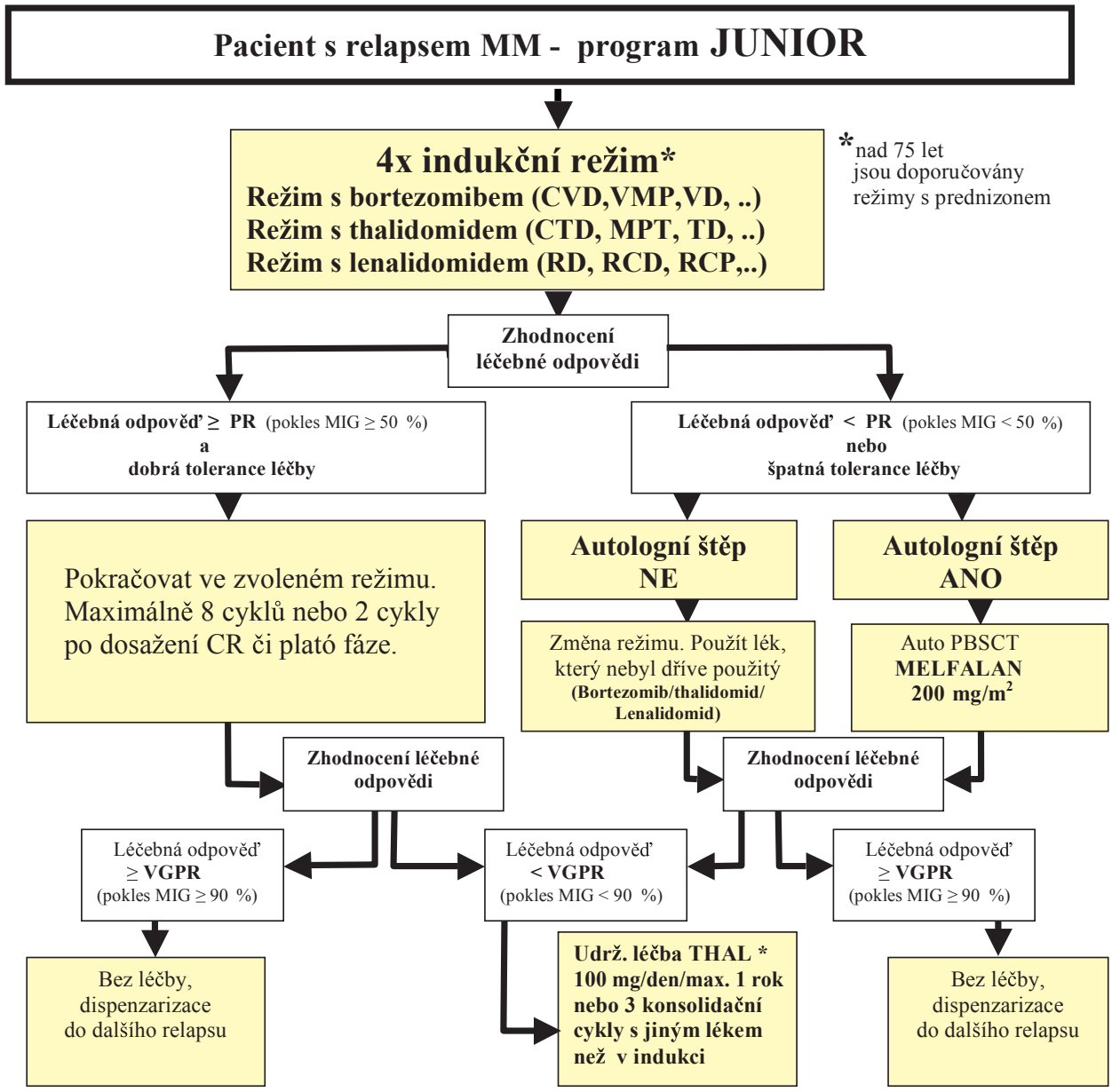
Tab. 9.2 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty **nad 65 let – primoléčba.**



* **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).**

proLékaře.cz | 6.9.2025

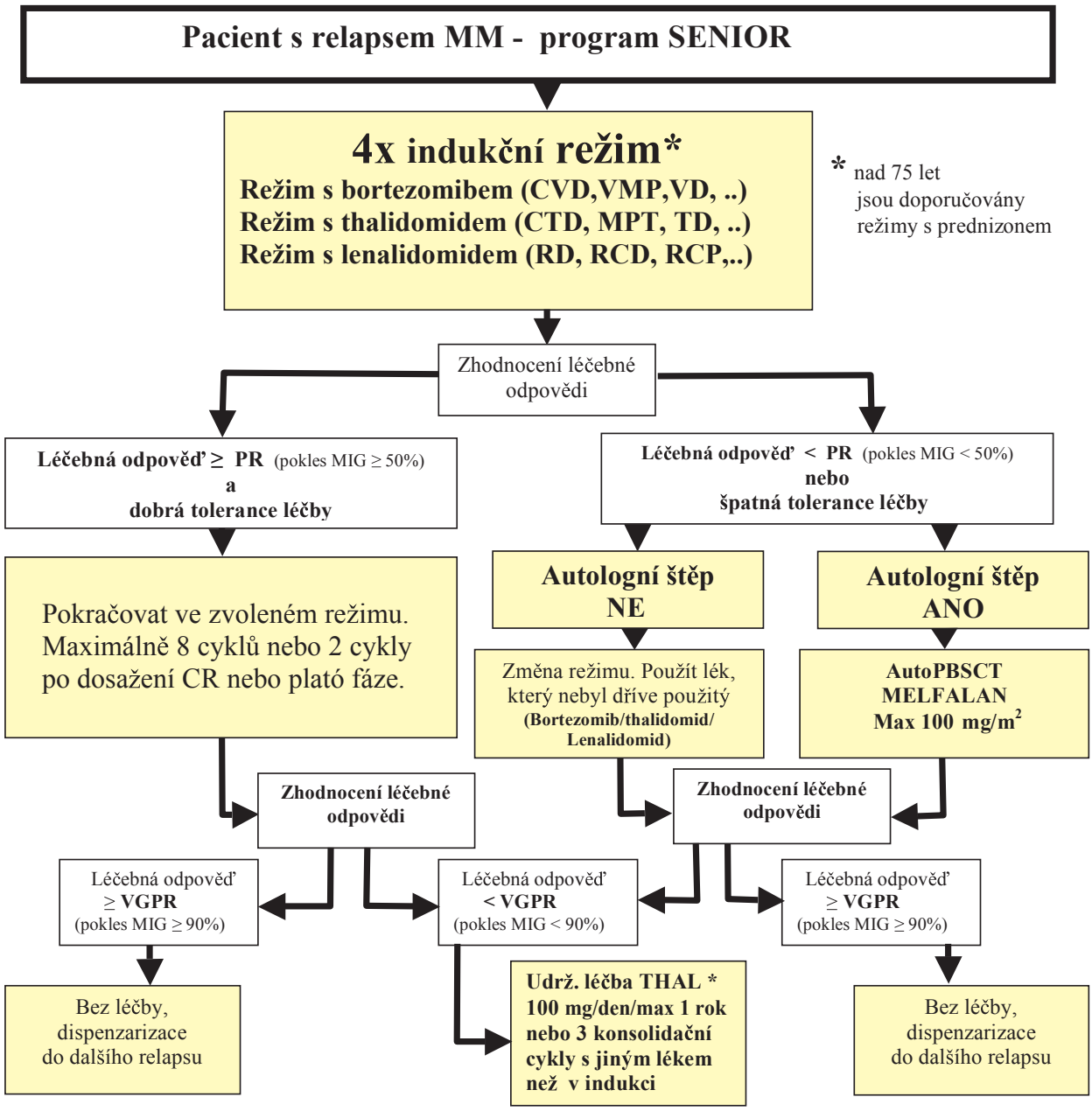
Tab. 9.3 Léčba mnohočetného myelomu pro pacienty **do 65 let – léčba relapsu.**



*** 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.**

proLékaře.cz | 6.9.2025

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

CVD JUNIOR			
Cyklofosfamid	500 mg/m^2	i.v.	den 1. a 15.
	625 mg/m^2	p.o.	
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.
CVD SENIOR			
Cyklofosfamid	50 mg	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.
MPT JUNIOR			
Alkeran tablety	9 mg/m^2/den	p.o.	den 1. – 4.
Prednison	2 mg/kg/ den	p.o.	den 1. – 4.
Thalidomid	200 mg/den	p.o.	kontinuálně

proLékaře.cz | 6.9.2025

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/m2	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

1. Abdelkefi A, LadebS, TorjmanL, OthmanTB, LakhalA, Romdhane NB, El Omri H, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaouē L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsaēri 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.
2. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T: Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood, 2006 Nov 15;108(10):3289-94.
3. 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.
4. 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, Azaēs 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.
5. 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 Patiens after Autologous Transplantation. Blood, 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (Abstr. 531).
6. 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 Transplantion (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. Blood, 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
7. 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.
8. 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.
9. Palumbo A, Cavalo F, Pagliano G, Santo L et al: Early consolidation with bortezomib, thalidomid and dexamethasone in MM patients in CR or VGPR folowing autologous transplantation induced molecular remissions. Haematologica, 2008; 93(Suppl.1): p.76 (Abstr.0190).
10. 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.
11. 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.
12. Spencer A, Prince M, Roberts AW, Bradstock KF, and Prosser IW:

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 popsané účinné léky u mnohočetného myelomu, tři nejúčinnější z nich ve větším rozsahu. Naopak starším lékům, které mají být použité 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 štěpu 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 (*Maisnar, 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 přesvědčivě lepším 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 prednizonem (*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 (Melphalan + 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/m^2 melphalanu 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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

Nejdůležitějšími z nich je senzomotorická polyneuropathie, 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 lžíce 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 dávky 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 doporučená 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 výsedků 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 nežádoucí 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 zjevné, 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, 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 thalidomid v běžné dávce 100-200 mg denně dle**

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 (cyklus1-4) 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 předléčennosti 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 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).**

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/m^2 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-

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 progrese 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/m^2). 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 signifikantně více účinný 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 porovnaní 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, melfalanu, doxorubicinu, vinkristinu, thalidomidu a dalších. Lze říct, 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 melfalanem s podporou autologního štěpu. Jejich popis je nad rámec guidelines. Doporučené režimy VMP, CVD, BDD pro renální poškození, režim bez kortikoidů (liposomání 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 ješě 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 dosáhnuté 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 signifikantně delší u nemocných s CR v porovnaní s PR (*Harousseau, 2008*).

Velký význam má bortezomib při renálním selhání z důvodu myelomu. Účinnost bortezomibu byla analyzovaná 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 analyzovaná 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 ovlivněná (CrCL > 20 ml/min/1,73 m^2) 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 redukovaná (*Jagannath, 2005, San Miguel, 2008*).

V průběhu prvních studií s podáním bortezomibu v primoléčbě před sběrem autologních periferních kmenových krvetvorných buněk bylo sklizeno dostatečné množství CD34+ buněk a následné 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. Této 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 předléčených nemocných s nízkým status 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 pozorovaná. 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 doporučované dávky 1,3 mg/m^2. 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 1stupeň 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 můžně být závažným problémem zvláště pro nemocné s nízkým status performance, u kterých může ohrozit jejich mobilitu a následně toleranci léčby. Přerušení 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 nejvážnějším 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/m^2, den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou 1,0 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2. Dávkování bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem v primoléčbě u nemocných nevhodných k autotransplantaci je dle SPC následující: Bortezomib 1,3 mg/m^2: 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/m^2. 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/m^2 i.v. podáván v monoterapii den 1, 4, 8 , 11 v 21denním cyklu. Redukční kroky jsou dva: 1,0 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2.**
- **Dle SPC je dávkování bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem v primoléčbě u nemocných nevhodných k autotransplantaci následující: Bortezomib 1,3 mg/m^2: 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/m^2 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 předléčennosti a tomu musí být upravena dávkování bortezomibu v průběhu léčby.**
- **U vysoce rizikových nemocných s renální insuficiencí by měla být upřednostněná léčba bortezomibom v kombi-**

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 trombemolické nemocni 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 přerušení 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 sítem 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 vi*vo 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/rezistentním mnohočetným myelomem byla stanovena maximální tolerovaná dávka na 25 mg/den, při které bylo protinádorové působení (alespoň 25% redukce paraproteinu) 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 předléčených nemocných **dvě registrační multicentrické, randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované 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 progrese (TTP) u těchto pacientů, sekundární cíle zahrnovaly porovnání léčebných odpovědí, bezpečnosti léku a celkového přežití u pacientů. Celkem 353, respektive 351 významně předléčených 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 progrese (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 předléčených thalidomidem (*Wang, 2008*). Bylo zjištěno, že nemocní méně předléčení (1 relaps) mají lepší léčebnou odpověď než nemocní rezistentní či více předléčení. Zvláště důležité je zjištění, že i nemocní předléčení thalidomidem a nemocní rezistentní na thalidomid mohou být účinně léčení lenalidomidem, třebaže výsledky jsou o něco horší (TTP: 13,5 měsíce vs. 8,4 měsíce pro nemocné předléčené thalidomidem)(*Stadtmauer, 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 zjevné, že léčebná účinnost režimů na bázi lenalidomidu se u předléčených 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 (prednizon) 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, Mazumbder, 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*).

proLékaře.cz | 6.9.2025

Tab. 10.2
Příklady kombinovaných režimů s lenalidomidem v relapsu a primoléčbě.

Autor studie	Studie/Fáze studie	Počet pacientů	Stav léčby	Léčebný režim	Léčebá 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(sl):256 [abstract 0636]	RMPT Fáze I/II	43	Relabovaný/ Refrakterní	Melfalan Thalidomid Lenalidomid	91% Prednizon
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	Claritromycin 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(sl):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 – prednizon, 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 nejčetnější 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 skupně s dexametazonem). Neutropenie a žilní trombóza byly nejzávažnější vedlejší účinky použití režimu s lenalidomidem oproti monote-

proLékaře.cz | 6.9.2025

rapiii 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 infečních 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, redukci 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 zvlášť 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 uvedenému, 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 předléčennosti 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 prednizonem

Pokud se melfalan p.o. podává v dávce 6–8 mg/m^2 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 rozdělená 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit jejich následný sběr (*Tricot, 1995, Demirer, 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 > $1x10^9$/l a počet trombocytů > $75x10^9$/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 prvni 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 (*Weerdt, 2001*). K uvedené dávce perorálního cyklofosfamidu lze zvolit jakýkoliv glukokokortikoidní 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 I1a).**
- **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 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 normalizací 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 nejúčinnější 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 gamapatie, 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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 1a).

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 převážit 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 používaný. 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 uvedená 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 imunofixace (*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 kortikoidů, 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 otázky 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 přídatné 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.

proLékaře.cz | 6.9.2025

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, **který 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 neurotoxické 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 přiznaky. Agresivnější léčebné postupy jednoznačně preferujeme u pacientů s příznaky hyperviskozity, silně bolestivými kostními ložisky, s kompresí míchy způsobenou extraoseálním růstem myelomových hmot, se zhoršováním funkce ledvin a dalšími nepříjemnými příznaky této nemoci. **Domníváme se, že pro obnovení co nejlepší kvality života je u pacientů se závažnými příznaky 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 mulitple 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.

proLékaře.cz | 6.9.2025

19. Corral Lg, Haslett PA, Müler GW, et al: Differential cytokinine modulation and T-cell activation by two distinct classes of thalidomide analogques that are potent inhibitors of TNF-alfa. 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, Foą R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2123-32.
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, Guillerm G, Chaleteix 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 theraphy in multiple myeloma second analysis of th 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 (Suplement), 21-28.
32. 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 Patiens 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 Eldery Patients > 75 Years with Multipe Myeloma Compared with Melphalan-Prednison (MP) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Triall, 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, 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 impared 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 patiens: 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 intermin 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.
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

proLékaře.cz | 6.9.2025

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. Bioll 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. Mazumder 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 Freee but Not Overall Survivalll. 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-naive 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-naēve 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, Zamagni 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, Orlowski 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 methylpredniso¬lone (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

proLékaře.cz | 6.9.2025

II study of Lenalidomide therapy for patiens wih 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 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/refraktory multile 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 drugs resistence 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 cytokinine production and AP -1 transcriptional activity in T-cells by Thalidomide related immunomodulatory drus: 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, Dismopolous 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 Transplantat., 16, 1995(b), 7-11.
89. Waage A., Gimsing P., Juliusson G,m Turesson I., et al.: Melphalan - Prednisone - Thalidomide to Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Placebo Controled Randomised Phase 3 Trial. Bood 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, 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.
93. Weerdt, O, van de Donk, N., Veth, G, et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide – prenisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. Netherlads J. Med., 2001;59: 50 – 56.
94. Wijermans P., Schaafsma M., Van Norden Y., Amerlaan R., e t 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., Pika, T., Adam, Z. Přínos režimu CTD (Cyklofosfamid, Thalidomid, Dexametazon) v léčbě mnohočetného myelomu. Transfuze 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 zjevné, 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 nížší 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