proLékaře.cz | 6.9.2025

induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012;30:2946–2955.
57. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primaryr from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). Blood 2016;128:LBA–1.
58. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:3771–3779.
59. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2016;50:1037–1056.
60. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica 2007;92:1399–1406.
61. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maitenance compotents, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. Blood 2010;116:1220–1227.

10 ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

10. 1 Základní informace o léčbě pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (AloT) je terapie s možným kurativním potenciálem pro mnohočetný myelom (MM), což je částečně dáno reakcí štěpu proti myelomu (*„graft-versus-myeloma effect“ – GVM*) a také nepřítomností myelomových buněk v štěpu krvetvorných buněk dárce [Lokhorst, 2010]. Postavení aloT v terapii MM je stále diskutováno, protože s tímto výkonem je spojena významná morbidita a mortalita [Lokhorst, 2010]. Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenu roli v terapii MM, a to především z důvodu značné toxicity [Gahrton, 1996; Harousseau, 2005] a malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21–38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce [Gahrton, 2001]. Přežití po aloT s myeloablativním režimem se pohybovalo mezi 21–28 % v době 5–7 let od provedení transplantace. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, bylo 6leté přežití 34 % [Lokhorst, 2010]. Analýza dat z registru Evropské společnosti pro transplantace kostní dřeně (EBMT) srovnávala výsledky aloT provedených v letech 1994–1998, medián přežití byl 50 měsíců, na křivce přežití nebylo pozorováno plató [Gahrton, 2001]. Přípravné režimy s redukovanou intenzitou, zlepšení podpůrné péče v potransplantačním období a možnosti imunoterapie či imunomodulační léčby vedou ke snížení peritransplantační mortality a lepšímu celkovému přežití v současné době, nicméně dle recentní analýzy z EBMT registru představuje mnohočetný myelom pouze 4 % všech indikací pro alogenní transplantace v Evropě [Passweg, 2016].

10. 2 Stávající indikace alogenní transplantace

Podle doporučení EBMT z roku 2015 nepatří alogenní transplantace ke standardní léčebné indikaci u MM, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence či vhodného nepříbuzného dárce je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta [Ljungman, 2010; Sureda, 2015]. Názory na indikaci alogenní transplantace u MM nejsou jednotné, výsledky klinických studií nejsou totiž jednoznačné [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Je doporučováno zvážit provedení aloT u vysoce rizikových pacientů (např. s t(4;14); t(14;16); delecí 17p), případně u vhodných pacientů s chemosenzitivním prvním relapsem MM po předchozí autologní transplantaci [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Podle recentních doporučení mezinárodních společností pro transplantace krvetvorných buněk z roku 2015 může být provedení alogenní transplantace zváženo u všech vhodných pacientů s časným relapsem nemoci (méně než 24 měsíců) po primární léčbě zahrnující autologní transplantaci a/nebo s nepříznivými prognostickými faktory (cytogenetika, extramedulární choroba, plazmocelulární leukemie, vysoká hodnota LD) [Giralt, 2015].

10. 3 Režimy s redukovanou intenzitou

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu byly zavedeny od devadesá-

proLékaře.cz | 6.9.2025

tých let 20. století režimy s redukovanou intenzitou („*reduced-intensity conditioning*“ – RIC). Tyto režimy sice mají nižší peritransplantační mortalitu (TRM), ovšem jejich dlouhodobý přínos je prozatím nejasný [Barosi, 2004]. Práce z roku 2005 shrnující výsledky alogenních transplantací u 229 pacientů s myelomem po redukovaném přípravném režimu udává peritransplantační mortalitu do 1 roku 22 % a pravděpodobnost 3letého přežití po transplantaci 41 % [Crawley, 2005]. Jako faktory ovlivňující negativně přežití jsou udávány chemorezistentní onemocnění, více než 1 předchozí transplantace a ženské pohlaví dárce v případě, že příjemce je muž.

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

Značná heterogenita řady klinických studií s RIC režimy nedovoluje udělat definitivní závěry stran optimálního RIC režimu u pacientů s MM, prozatím není zcela jasný přínos RIC režimů oproti režimům myeloablativním, randomizované studie chybí [Lokhorst, 2010].

10. 4 Srovnání kombinovaných transplantací (autologní a alogenní) s autologní transplantací

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

Francouzští autoři prospektivně srovnali tandemovou autologní transplantaci a autologní transplantaci následovanou alogenní transplantací od HLA identického sourozence po RIC režimu u vysoce rizikových pacientů s nově diagnostikovaným MM (delece chromozomu 13 a vysoký beta$_2$-mikroglobulin). Mezi oběma léčebnými protokoly nebyly zjištěny zásadní rozdíly, pokud jde o dobu do relapsu a celkové přežití [Garban, 2006].

Provedení alogenní transplantace u MM pacientů relabujících po předchozí autologní transplantaci je možné a má význam především u chemosenzitivního relapsu nemoci [Einsele, 2003]. Ovšem podle dostupných klinických studií nemá tato léčebná varianta zcela jednoznačný přínos například ve srovnání s provedením další autologní transplantace v rámci terapie relapsu MM, pokud jde o dobu do dalšího relapsu či celkové přežití [Qazilbash, 2006; Elice, 2006]. Jednalo se však o menší soubory pacientů a randomizované studie v této oblasti neexistují [Bensinger, 2006]. Současné poznatky o alogenní transplantaci u MM shrnují práce z roku 2008 a 2010 [Gahrton, 2008; Lokhorst, 2010], je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, význam dosažení molekulární remise, dále je uveden přehled nerandomizovaných studií u režimů s redukovanou intenzitou, přehled prospektivních studií srovnávajících režimy s redukovanou toxicitou s autologní transplantací a dále jsou diskutovány možnosti, jak zlepšit výsledky alogenní transplantace (infúze dárcovských lymfocytů, možné využití nových léků, využití NK buněk k modulaci reakce štěpu proti hostiteli a zvýšení protimyelomového efektu a další). Je zdůrazněno, že hlavní limitací myeloablativní alogenní transplantace u MM je stále vysoká peritransplantační mortalita, a proto její provedení nelze všeobecně doporučit vyjma klinických studií u vybraných skupin pacientů v kombinaci s novými léky či jinou terapií. Ze 4 klinických studií, které srovnávaly provedení autologní transplantace a následné alogenní transplantace po RI s provedením dvou autologních transplantací, bylo popsáno signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí u 2 studií ze 4, signifikantní prodloužení doby do relapsu u 2 studií ze 4 a významné prodloužení celkového přežití u 2 studií ze 4 [Garban, 2006; Bruno, 2007; Rosinol, 2008; Bjorkstrand, 2008]. Je zapotřebí delší doby sledování pacientů k definitivnímu zhodnocení výsledků. Jsou nutné další terapeutické strategie, které učiní alogenní transplantaci bezpečnější a efektivnější pro pacienty s MM, prozatím je tato léčebná varianta doporučována především v kontextu klinických studií [Lokhorst, 2010].

proLékaře.cz | 6.9.2025

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu zůstává kontroverzní. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita po myeloablativním režimu významně omezuje použití alogenní transplantace v rámci terapie první linie u MM. Režimy s redukovanou intenzitou mají sice významně nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, na druhé straně ovšem nemají dostatečný anti-myelomový efekt, byl popsán významně vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM. Před alogenní transplantací RIC režimem je proto doporučována významná redukce nádorové masy, kterou zabezpečí například provedení autologní transplantace [Harousseau, 2007].

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

10. 5 Doporučení pro alogenní transplantaci

• Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

• Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

• Za optimální indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných, za optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

10. 6 LITERATURA

1. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematolsogica 2004;89:717–741.
2. Bensinger WI. The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1683–1689.
3. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. Bone Marrow Transpl 2008;41:S38.
4. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N Engl J Med 2007;356:1110–1120.
5. Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelape mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. Blood 2007;109:3588–3594.
6. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Blood 2005;105:1532–4539.
7. Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? Bone Marrow Transpl 2016;51:492–500.
8. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergonig allografts after reduced-intensity conditioning. Br J Haematol 2003;121:411–418.
9. Elice F, Raimondi R, Tosetto A, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. Am J Hematol 2006;81:426–431.
10. Gahrton G, Bjorskstrand B. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. Haematologica 2008;93:1295–1300.
11. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. Br J Heamatol 2001;113:209–216.
12. Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. Brit J Haematol 1996;92:251–254.
13. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transpalntation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. Blood 2006;107:3474–3480.

proLékaře.cz | 6.9.2025

14. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:2039–2051.
15. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:603–618.
16. Harousseau JL. The allogeneic dilema. Bone Marrow Transpl 2007;40:1123–1128.
17. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transpl 2010;45:219–234.
18. Lokhorst H, Hermann E, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. J Clin Oncol 28;2010:4521–4530.
19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transpl 2016;51:786–792.
20. Qazilbash MH, Saliba R, de Lima M, et al. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. Cancer 2006;106:1084–1089.
21. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008;112:3591–3593.
22. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037–1056.

11 UDRŽOVACÍ A KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

11. 1 Vývoj v oblasti od roku 2013

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčby se v posledních letech příliš nezměnil, zejména lenalidomid zůstává lékem volby v dlouhodobé udržovací léčbě. Použití interferonu a konvenční chemoterapie nebo glukokortikoidů po provedení autologní transplantace nepřineslo pozitivní výsledky [Hájek, 2002]. Existují limitované možnosti použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity, třebaže jsou k dispozici data o prospěchu konsolidační léčby. Přestože klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nežádoucí účinky jsou zásadní a jen třetina nemocných je schopná pokračovat v udržovací léčbě déle než jeden rok. Přínos udržovací léčby přitom není delší než jeden rok. Podobně je tomu s bortezomibem, kde je navíc problémem i způsob aplikace. Skutečností však zůstává, že léky indukující polyneuropatii (PNP) nebudou pravděpodobně v krátkodobé perspektivě pro udržovací léčbu využívány. Naopak proběhla a dále probíhá řadě randomizovaných studií upřesňující místo těchto léků v konsolidaci. Zásadní výsledky studií s lenalidomidem v udržovací léčbě předčily všechna očekávání, neboť přínos je větší než přínos jakékoliv jiné léčebné modality včetně autologní transplantace. Testování perorálních inhibitorů proteasomu s minimální četností polyneuropatií je rovněž velkým příslibem pro nezatěžující udržovací léčbu. Klinické studie však zatím nebyly zhodnoceny.

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

11. 2 Thalidomid v udržovací léčbě

Metaanalýza randomizovaných klinických studií fáze III s udržovací léčbou thalidomidem potvrzuje přínos po provedení autologní transplantace. Došlo k statisticky významnému prodloužení PFS v šesti studiích a prodloužení celkového přežití ve třech studiích. Naopak je problematické hodnocení udržovací léčby po standardním režimu melfalan-prednison s thalidomidem nebo bez něj. Problémem udržovací léčby je toxicita thalidomidu, zvláště pak polyneuropatie. Déle než rok toleruje léčbu thalidomidem méně než jedna třetina nemocných [Barlogie, 2010; Ludwig, 2012; van Rhee, 2010]. V klinické studii MRC Myeloma IX byl medián podávání thalidomidu v udržovací fázi léčby jen 7 měsíců z důvodu tolerance. V analýze bylo prokázáno, že přínos mají jen nemocní s prognosticky příznivým nálezem (hodnocení chromozomálních abnormalit pomocí FISH) [Morgan, 2012]. V této fázi, kdy jsou pro udržovací léčbu dostupné méně toxické léky, je thalidomid doporučen jako součást krátkodobých intenzivních konsolidací. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomid mimořádně dobře snáší po řadu