

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích  
Přírodovědecká fakulta**

# **Bakalářská práce**

**2014**

**Veronika Hrubá**

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích  
Přírodovědecká fakulta**

# **Historie léčby u mnohočetného myelomu**

**Bakalářská práce**

**Veronika Hrubá**

**Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf**

**České Budějovice 2014**

Hrubá V., 2014: Historie léčby u mnohočetného myelomu [History of treatment multiple myeloma. Bc., Thesis, In Czech] – 57 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

**Annotation:**

This thesis is about multiple myeloma and the history of its treatment. The purpose of this study was describe important drugs from the first documented case to the present. Currently, there are new drugs which are able to cause remission of the disease which last for ten years.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Přírodovědeckou fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 10. 12. 2014

Veronika Hrubá

**Poděkování:**

Touto cestou bych chtěla poděkovat školiteli MUDr. Pavlovi Hausdorfovi za odborné vedení práce a čas, který mi věnoval. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a příteli za lásku, trpělivost a podporu při studiu.

## **Cíl práce**

Cílem mé bakalářské práce je obecně seznámit s hematologickou malignitou – mnohočetným myelomem a zhodnotit léčbu v uplynulých desetiletích. V poslední době zaznamenala léčba významný vývoj a byly představeny nové potentní preparáty. Nedílnou součástí mé práce je připomenutí základních mezníků, směry, jakými se léčba mnohočetného myelomu ubírala a jakých terapeutických výsledků bylo postupně docíleno.

# Obsah

1	Úvod .....	- 1 -
2	Epidemiologie .....	- 4 -
3	Příčina nemoci.....	- 5 -
4	Prevence.....	- 7 -
5	Klinické příznaky .....	- 8 -
6	Forma kostního postižení při MM .....	- 11 -
7	Vyšetření k průkazu nemoci a diagnostika .....	- 12 -
8	Klinická stádia .....	- 15 -
9	Základy terapie a hodnocení efektu léčby .....	- 16 -
10	Historie léčby.....	- 16 -
11	Indikace léčby .....	- 20 -
12	Konvenční léčba .....	- 22 -
13	Transplantace s vysokodávkovanou chemoterapií.....	- 23 -
13.1	Vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací .....	- 23 -
13.2	Alogenní transplantace .....	- 24 -
14	Komplexní podpůrná léčba.....	- 25 -
14.1	Léčba infekcí.....	- 26 -
14.2	Léčba anémie .....	- 27 -
14.3	Bisfosfonáty.....	- 27 -
14.4	Radioterapie .....	- 29 -
14.4.1	Primární léčba lokalizovaného onemocnění.....	- 30 -
14.4.2	Paliativní ozáření .....	- 30 -
14.4.3	Celotělové ozáření.....	- 30 -
14.5	Neurochirurgická léčba .....	- 31 -
15	Udržovací a konsolidační léčba .....	- 32 -
15.1	Interferon alfa v monoterapii a v kombinaci s glukokortikoidy .....	- 32 -
15.2	Thalidomid.....	- 33 -
15.3	Bortezomib.....	- 33 -
15.4	Lenalidomid .....	- 33 -
16	Nové léky.....	- 34 -
16.1	Imunomodulační látky .....	- 34 -
16.1.1	Thalidomid .....	- 34 -
16.1.2	Lenalidomid (Revlimid) .....	- 35 -
16.1.3	Pomalidomid (Pomalyst, Imnovid).....	- 37 -
16.2	Inhibitory proteasomu .....	- 38 -

16.2.1	Bortezomib (Velcade) .....	- 39 -
16.2.2	Carfilzomib (Kyprolis) .....	- 40 -
16.2.3	Ixazomib (MLN9708) .....	- 42 -
16.2.4	Marizomib .....	- 42 -
16.3	Monoklonální látky .....	- 43 -
16.3.1	Elotuzumab (dříve známy jako HuLuc63) .....	- 44 -
16.3.2	Siltuximab.....	- 45 -
16.4	Cytostatika .....	- 45 -
16.4.1	Bendamustin (Ribomustin, Treanda) .....	- 45 -
16.5	Glukokortikoidy .....	- 46 -
16.5.1	Prednison .....	- 47 -
16.5.2	Dexamethason .....	- 47 -
17	Výsledky léčby.....	- 49 -
18	Diskuze.....	- 51 -
19	Závěr .....	- 52 -
20	Seznam literatury .....	- 53 -
	Internetové zdroje obrázků .....	- 57 -

## Vysvětlivky a zkratky

amyloid – fragment bílkoviny, který se při chorobných stavech ukládá v mezibuněčném prostoru

CMG – Czech Myeloma Group, Česká myelomová skupina

CT – počítačová tomografie

EBMT – Europe Bone Marrow Transplant

ELFO – elektroforéza

ER – endoplasmatické retikulum

FLC – free light chain, stanovení volných řetězců v séru

flebotomie – naříznutí žíly, např. pro zavedení katétru. Srov. venepunkce

IBMTR – International Bone Marrow Transplant Registry

kancerogen – tvořící rakovinu, = karcinogen

komorbidita – současný výskyt více nemocí

MHC molekula – hlavní histokompatibilní systém

MM – mnohočetný myelom

MR – magnetická rezonance

OAF – faktor aktivující osteoklasty

obstipace – zácpa

osteonekróza čelisti – je definována, jako dva měsíce nehojící se defekt v čelisti s obnaženou kostí

osteosyntéza – kostní „steh“, operativní léčebná metoda kostních zlomenin, při níž se úlomky kosti k sobě připoutají kovovými hřeby (šrouby) a dlahami.

paraparéza – částečné ochrnutí

PET – pozitronová emisní tomografie

POEMS – (Polyneuropatie, Organomegalie, Endokrinopatie, Monoklonální gamapatie, Skin) skupina onemocnění s kožními příznaky: hyperpigmentace, glomeruloidní hemangiom, sklerodermiformní změny, hypetrichoza, bílé nehty aj.

pp – paraprotein

sclerodermia adultorum – ztlustění kůže, hlavně na kůži prstech u rukou a dorza nohou

sweets syndrom – bolestivé kožní léze, které se vyskytují především na pažích, zádech, obličejí a krku

teratogeneze – poruchy prenatálního vývoje

TLS – syndrom nádorového rozpadu

trepanobiopsie – odebrání vzorku kostní dřevě

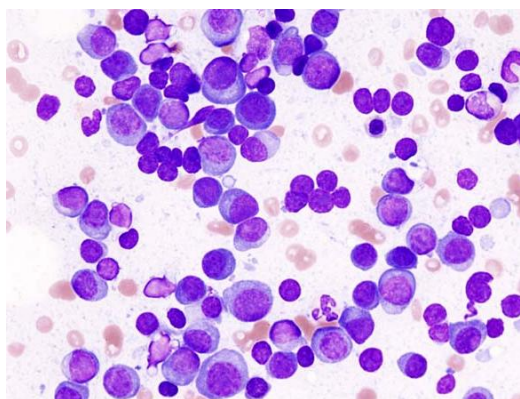
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

xanthogranuloma necrobioticum – vzácné chronické, kožní onemocnění projevující se jako pálení, napětí v oblasti nebo bolesti daného místa



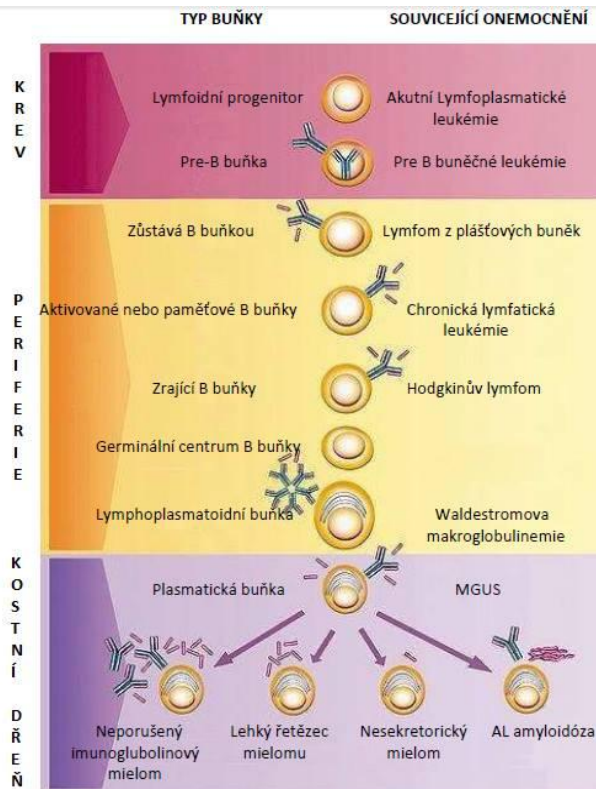
# 1 Úvod

Mnohočetný myelom, dále jen MM, je maligní onemocnění způsobené zhoubnou transformací B lymfocytů ve folikulu lymfatické tkáně. B lymfocyty (Obr. 1) vznikají z kmenové buňky.



Obr. 1: Histopatologický obraz mnohočetného myelomu <sup>[1]</sup>.

Po narození se krvetvorba soustřeďuje v kostní dřeni dlouhých a plochých kostí. Během diferenciaci se odděluje pluripotentní lymfoidní kmenová buňka, která dává vznik B a T lymfocytům. Tyto B lymfocyty se diferencují na plasmatické buňky (Obr. 2). Může se stát, že buňky začnou nekontrolovatelně proliferovat (Šípek 2014). U myelomu pak mluvíme o myelomových buňkách, které produkují imunoglobuliny neomezeně. Tak vytváří nádorovou masu v kostní dřeni a utlačují zdravé zrající krvinky. Postupně se myelomové buňky dostanou i do okolí kostní dřene a vytvářejí osteolytická ložiska (dutiny v kostech), (Mnohočetný myelom 2010).



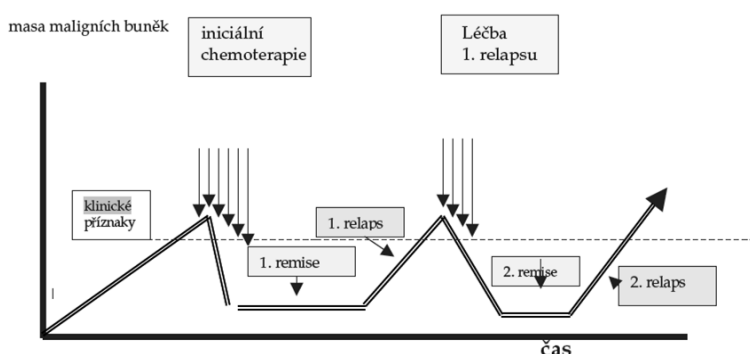
Obr. 2: Schematické znázornění diferenciaci B buňky [2].

Plasmatické buňky u zdravého člověka produkují imunoglobuliny, které mají svou specifickou funkci. Každá protilátková buňka má vždy pouze jeden typ lehkých řetězců. Molekula imunoglobulinu se skládá ze dvou těžkých (H) a dvou lehkých (L) řetězců. Jsou známy dva typy lehkých řetězců lambda ( $\lambda$ ) a kappa ( $\kappa$ ). Těžké řetězce se skládají z 1 variabilní (VH) a 3 – 4 konstantních domén podle protilátkové třídy, lehké řetězce obsahují 1 variabilní (VL) a 1 konstantní doménu. VH a VL spolu vytvářejí vazebné místo pro antigen.

Maligntní plasmatické buňky produkují určitý typ imunoglobulinu nebo produkují většinou velké množství jednoho z lehkých řetězců. Tyto specifické imunoglobuliny nebo lehké řetězce nazýváme M-protein neboli monoklonální protein, monoklonální komponenta nebo dříve používaný paraprotein. Druh M-proteinu se u každého pacienta liší (nejčastěji Ig G tvoří až 60 – 70 % nemocných), ale během nemoci zůstává stále stejný. Jen malé procento nemocných produkuje velké množství pouze lehkých řetězců, proto se místo M-proteinu využívá název Bence-Jonesova bílkovina. Lehké řetězce nebo jejich fragmenty jsou uvolněny z plasmatických buněk do krevního řečiště, ze kterého mohou prostoupit do ledvin a dostat se tak do moči (Adam a kol. 2001, Mnohočetný myelom 2010, Špička a kol. 2005).

Nejčastější komplikace jsou především osteolýza, fraktury a onemocnění ledvin. Mezi další projevy, které se mohou objevit: hyperkalcémie, hyperkalciurie, chudokrevnost a snížená obranyschopnost.

Mnohočetný myelom patřil mezi nevléčitelné choroby. Nyní je prognóza pro pacienty mnohem pozitivnější. Pokud je nemoc citlivá na léčbu, nastává u pacienta remise, jejíž délka je u každého variabilní. Obvykle následuje relaps. Pokud je léčba relapsu účinná, dostává se pacient do druhé remise, která často bývá kratší než ta první. Schematické zobrazení na časové ose na obrázku 3.



Obr. 3: Časová osa s průběhem nemoci (Adam a kol. 2005b).

Podle Virchowova názvosloví se pojmenování nádorů tvoří z latinského názvu tkání, orgánu či normálních buněk, ze kterého nádor vznikl a k tomu se přidá koncovka – *om*. Jelikož se nádor vyskytoval na více místech, přidal se k názvu *multiple* (mnohočetný). Tak byl použit v roce 1873 von Rustizkym přesný název *multiple myeloma* neboli mnohočetný myelom.

V roce 1889 MM důkladně popsal včetně klinického obrazu Otto Kahler (Obr. 4), po němž se též někdy tato choroba nazývá, tehdy přednosta II. lékařské kliniky Německé univerzity v Praze. Roku 1895 R. Cajal popsal typy buněk kostní dřeně a zjistil, že tyto malignity jsou tvořeny buňkami, které jsou podobné normálním plasmatickým buňkám (plasmocytům).



Obr. 4: Portrét Otta Kahlera<sup>[3]</sup>.

Proto se také někdy v publikacích uvádí různé názvy pro jedno progresivní onemocnění. Synonyma pro mnohočetný myelom, jsou plasmocytom či Kahlerova choroba, v Rusku se ustálil název Rustického choroba (Češka a kol. 2010, Adam a kol. 2008, Špička a kol. 2005).

Rozdíl mezi mnohočetným myelomem a ložiskovým plasmocytomem je ložisko myelomových buněk v těle. V případě mnohočetného myelomu nacházíme myelomové buňky ve dřeni více kostí a narušují i vnější strukturu. Pokud mluvíme o ložiskovém plasmocytomu, najdeme v těle pouze jediné ložisko myelomových buněk (CMG 2002).

## 2 Epidemiologie

Statistika pro Českou republiku je jasná: každý 3. obyvatel onemocní během svého života rakovinou a každý 4. obyvatel nemoci podlehně. Incidence mnohočetného myelomu je poměrně vzácná. Tvoří 1,4 % ze všech nádorových chorob, ale 10 – 15 % z malignit hematologických. Podle Národního onkologického registru byla v roce 2005 prevalence u mužů 14,2 u žen 13,9/100 000 obyvatel. Nemoc se vyskytuje především u starších osob, ve věkové kategorii 75 – 79 let. U mladých lidí, mladších 40 let, se tato choroba vyskytuje jen vzácně, pouze 2 % (Adam a kol. 2001, Špička a Straub 2013).

### 3 Příčina nemoci

Podobně jako u ostatních maligních chorob, tak i u mnohočetného myelomu není přesně známá příčina onemocnění. Princip vzniku této maligní nemoci je stejný jako u všech jiných, změna v genetické informaci buňky, k níž může dojít jak vlivem zvenčí, tak poruchou imunity (Adam a kol. 2006, Mlčoch 2008). Přesto jsou známy některé rizikové faktory, které mohou vyvolat vznik mnohočetného myelomu.

- Radioaktivní záření

Dopad radioaktivního záření na člověka je jistě všem dobře znám z historických událostí, jako bylo bombardování na Hirošimu a Nagasaki, výbuch v jaderné elektrárně Černobyl či únik radioaktivní vody z elektrárny Fukušima, poškozené zemětřesením a tsunami.

- Benzen a jeho deriváty, toluen a xylén

Benzen, deriváty benzenu, toluen a xylén jsou areny, neboli aromatické uhlovodíky, které se používají především jako rozpouštědla. U řady z nich jsou prokázány karcinogenní účinky.

- Elektromagnetické pole

Byla prokázána souvislost mezi vystavením vlivu elektromagnetického pole silnějšího než 10 V/m a vznikem leukemií, maligních lymfomů a zřejmě i mnohočetného myelomu (Adam a kol. 2006).

- Agrochemikálie (pesticidy, herbicidy, fungicidy, insekticidy)

Statisticky dokázána je i souvislost mezi agrochemikáliemi a tvorbou maligních onemocnění a leukemií. Nejvíce rizikovou skupinou jsou osoby pracující v lesnictví a zemědělství. Ne všechny látky jsou pro člověka nebezpečné, proto je důležité vybírat si chemikálie i podle míry rizika vzniku maligních onemocnění (Adam a kol. 2001).

- Styrén a 1,3 butadien

Styrén je hojně využívaný v průmyslu plastických hmot a je také zařazen do skupiny možných kancerogenů. 1,3 butadien je používán v gumárenském průmyslu. Kontakt s ním zvyšuje riziko maligních chorob a obzvláště leukemií (Adam a kol. 2006).

- Ethylenoxid a formaldehyd

Ethylenoxid je využíván v chemickém průmyslu, zdravotnictví a pro sterilizaci zemědělských produktů. Vzniká jako meziprodukt ve výrobě nemrznoucích směsí, lepidel, léčiv a plastů. Pro zdraví všech živých tvorů je však tato látka toxická, způsobující rakovinu a genetické poruchy. Formaldehyd je obsažen v syntetických pryskyřicích, lepidlech, v některých mořidlech na dřevo, ale i v kosmetice, nebo v čisticích prostředcích. Je výrazným faktorem pro lidské zdraví, vzhledem k jeho karcinogenním účinkům (Arnika 2014).

- Cytostatika

Neodborná manipulace s cytostatiky zvyšují výskyt maligních krevních chorob. Proto jsou dnes vázány přísnými předpisy a ředěny ve speciálních boxech v lékárnách (Adam a kol. 2006).

- Dioxiny

Dioxiny jsou organické heterocyklické látky, které se vyskytují v ovzduší při procesu spalování (likvidace odpadů, hoření paliv), nebo při chemických výroбах jako vedlejší produkty (bělení buničiny, výroba herbicidů, PVC atd.). Extrémně škodlivé je spalování umělých hmot v domácnosti, kdy se dioxiny dostanou do velkých vzdáleností. Mohou se tak vyskytovat ve vodě, kde se dostanou do těl ryb a do dalších živých organismů na zemi. Způsobují kožní poruchy, případně poškození jater. Daleko významnější je chronická toxicita a její důsledky. Mezi ně se řadí zejména riziko karcinogeneze, imunotoxicity a teratogeneze (Adam a kol. 2006).

- Barvení vlasů

Objevilo se již mnoho zpráv o možné souvislosti maligních chorob s barvením vlasů. Vědci se však potýkají s nedostatkem důkazů, které by barvení vlasů zcela zařadilo mezi jasné příčiny MM.

Dále sem patří lidé s obezitou, vrozenou i získanou poruchou imunity. S jistotou ale víme, že tato choroba není dědičná ani přenosná. Je však nutno připustit, že v rodinách, v nichž se tato nemoc vyskytla, mají pokrevní příbuzní prvního řádu mírně zvýšené riziko onemocnění jak touto, tak i jinou maligní hematologickou nemocí.

## 4 Prevence

Lidé by se měli vyvarovat rizikovým faktorům, které jsou uvedeny výše a žít zdravě. Lékaři a vědci se shodují na pohybu. Sportování během celého života a zdravý životní styl je maximální prevence, jak člověk může snížit riziko onemocnění (Adam a kol. 2006).

## 5 Klinické příznaky

Příznaky mnohočetného myelomu mohou začínat nenápadně a postupně. Většinou se onemocnění pozná podle náhodných rentgenových snímků kostí nebo z biochemického vyšetření. Méně než 30 % nemocných může být v počátečním stádiu bez obtíží (tzv. indolentní myelomy). U většiny je dominantním příznakem bolestí páteře a v oblasti žeber. Na rozdíl od kostní metastázy je bolest vázána na tělesnou činnost. V pokročilém stádiu dochází k náhodným frakturám kostí či zlomení žeber při kýchnutí či kašli (Klener a kol. 1995). Příznaky můžeme rozdělit do několika skupin.

- **Příznaky vyvolané monoklonálním imunoglobulinem**

**Motorická a senzitivní polyneuropatie** je způsobena ukládáním paraproteinu do nervových vláken. Další neurologické komplikace bývají způsobeny kompresí nebo infiltrací nervů, např. amyloidem, nebo Bence-Jonesovou bílkovinou, ale i hyperviskózním syndromem. Intradurálně rostoucí myelom může stlačit míchu se sensorickou či motorickou paraparézou (Friedmann a Vaňásek 1994).

**Myelomová nefropatie** – charakteristická myelomová ledvina označuje tubulointersticiální léze. Postižení ledvin je způsobeno přítomností lehkých imunoglobulinových řetězců Bence-Jonesovy bílkoviny o molekulové hmotnosti 22 000 D. Jsou volně filtrovány glomerulem a poté z velké míry reabsorbovány buňkami v proximálním tubulu. U zdravého jedince vylučování lehkých řetězců (LC) nepřesáhne více než 30 mg/den. Některé mechanismy mohou vést k akutní nebo chronické renální insuficienci: dehydratace, hyperkalcémie, hyperviskózní syndrom, akutní infekce, působení nefrotoxických léků aj. (Špička a kol. 2005).

**Hyperviskózní syndrom** je definován na základě relativní viskozity séra ve srovnání s vodou. Viskozita u zdravého člověka se pohybuje okolo 1,4 – 1,8, naproti lidé s MM mají zvýšenou viskozitu séra v závislosti na zvyšující se koncentraci a změněných fyzikálních vlastnostech monoklonální komponenty. Příznaky se mohou objevit, pokud hladina celkové bílkoviny v séru přesahuje 100 g/l. Jde o život ohrožující stav s neurologickou symptomatologií: bolestmi hlavy, únavou, poruchami zraku, retinopatií, krvácení, kardiálním selháním, může vyústit až do komatózního stavu.



Pacient s těmito příznaky by měl bezpodmínečně podstoupit vyšetření Ostwaldovým viskozimetrem či změření hodnot Ig M v séru (Špička a kol. 2010).

**Porucha srážení krve** může způsobit život ohrožující komplikace při operaci či úrazu. Dysfunkce koagulace nepatří mezi obvyklé projevy MM, ale v pokročilých fázích této nemoci bývá nejčastější příčinou úmrtí. Monoklonální imunoglobulin (M Ig) nemusí narušovat srážení krve jen ovlivněním funkcí trombocytů, může negativně zasáhnout i do koagulační kaskády (Adam a kol. 2001).

- **Příznaky způsobené cytokiny myelomových buněk**

**Bolesti kostí** jsou nejčastější příznaky této choroby. Pacienti si stěžují na bolest hrudníku a v oblasti bederní páteře, kde dochází k úbytku pevnosti obratle a nezřídka i ke kompresivním zlomeninám. Osteolýza se postupně objevuje v jakékoliv kosti v těle, což způsobuje patologické fraktury. Existuje také opačná situace, kdy u pacienta se nachází ložisko osteosklerózy (kompletně nebo částečně vyjádřený POEMS-syndrom), (Adam a kol. 2001).

Nemocní mají zvýšenou citlivost k **infekcím** v respirační, zažívací soustavě a močovém ústrojí (Štork a kol. 1982). Nejčastější bakterie, které vedou k úmrtí jsou *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Herpes zoster* a další agens. Příčinou je snížená koncentrace normálních buněk produkující protilátky. V počátečních fázích choroby se infekční komplikace vyskytují vzácně. Naopak v pokročilém stádiu nemoci jsou častější, vážnější a v některých případech i příčinou úmrtí (Horton a Hill 1977). „Při závažných infekcích je nutno podávat nitrožilně gamaglobuliny“ (Adam a kol. 1999, s. 22).

**Celková slabost, nevykonnost a dušnost** patří ke klasickým příznakům anémie, která může být rovněž spojena s mnohočetným myelomem. Trombocytopenie a leukopenie vznikají nejen mechanickým útlakem nádorovou tkání, ale i vlivem cytokinů produkovaných myelomovými buňkami (Adam a kol. 1999, Adam a kol. 2001).

- **Méně časté příznaky**

**Syndrom zvýšené kapilární propustnosti** (systematic kapillary leak syndrom). „Jde o velmi vzácný stav charakterizovaný epizodou kapilární hyperpermeability a přesunem tekutiny a proteinů do intersticia. Výsledkem je otok, přírůstek hmotnosti, zhoršení funkcí ledvin. Patognomickou je kombinace zvýšené hodnoty hematokritu a snížené koncentrace albuminu. Syndrom zvýšené kapilární permeability byl popsán převážně u pacientů s monoklonální gamapatií či myelomem“ (Adam a kol. 1999, s. 23).

**Kardiální příznaky při mnohočetném myelomu.** Jelikož mnohočetný myelom se vyskytuje převážně u lidí vyššího věku, u nichž je častá ischemická vada srdeční. Ke komplikacím může vést hyperviskozita, o které jsem se již zmínila. Tento problém je řešitelný plasmaferézami. Obtížně řešitelné je pak ukládání amyloidu v srdci. Postižení srdce amyloidem se vyskytuje mezi vlákny myokardu, v endokardu síní a komor. Mohou poškozovat i cévy, kde se amyloid ukládá. Vzniká pravděpodobně jako následek hromadění nekovalentně vázaných polymerů celých či částečných lehkých řetězců. Klinicky se tato komplikace projevuje jako systolická dysfunkce levé komory, ortostatická hypotenze nebo arytmie (Špička a kol. 2005, Horton a Hill 1977).

K mnohočetnému myelomu se mohou projevit **metabolické poruchy** – hyperkalcémie. Pacienti si často stěžují na časté močení a žízeň, zácpu, odpor k jídlu, zvracení, svalovou slabost, ospalost a mohou ztratit vědomí (Adam a kol. 2002). Mírný stupeň hyperkalcémie většinou lze léčit podáním 1 – 2 litrů izotonické tekutiny (za předpokladu, že pacient nemá srdeční a ledvinové potíže). Po navození natriurézy lze podat kličková diuretika, které inhibují zpětnou resorpci vápníku v ledvinách. Současná chemoterapie obsahuje kortikosteroidy, po jejichž podání vede k blokaci OAF a následnému poklesu hyperkalcémie (Špička a kol. 2005).

**Kožní projevy** jsou další komplikací při onemocnění MM. Mezi typické projevy jmenujme pásový opar, *sclerodermia adutorum*, *xanthogranuloma necrobioticum* (Obr. 5) a *sweets syndrom* (Adam a kol. 1999).



Obr. 5: Postižení *xanthogranuloma necrobioticum* (Špička a kol. 2005).

## 6 Forma kostního postižení při MM

Rozdělení plasmocelulárních malignit dle Bartla (Adam a kol. 1999):

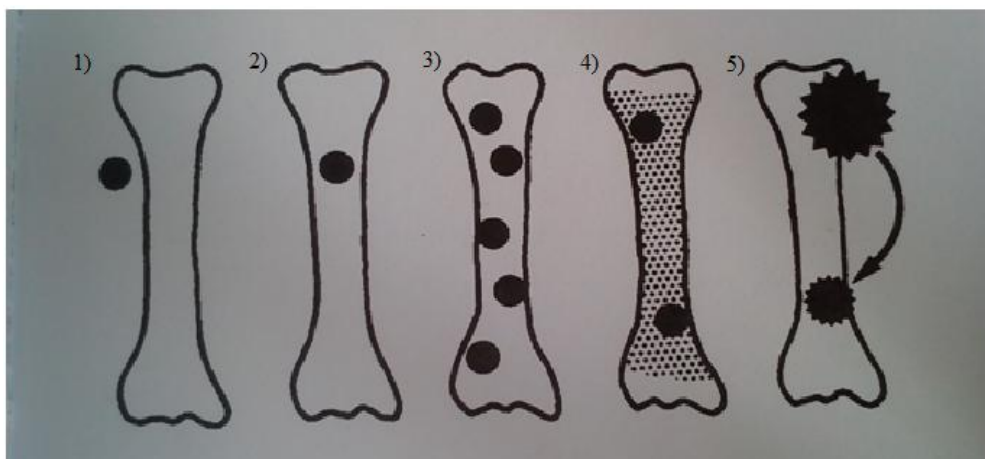
1. Extraoseální plasmocytom – rentgenový obraz kosti je normální, průměrné přežití 130 měsíců, exstirpace či radioterapie mohou pacienta zcela vyléčit.

2. Solitární kostní plasmocytom – na rentgenovém snímku je vidět izolované kostní ložisko, průměrné přežití 110 měsíců, často reprezentuje nerozpoznaný mnohočetný myelom.

3. Multifokální plasmocytom – na rentgenovém snímku jsou patrná vícečetná osteolytická ložiska, průměrné přežití 47 měsíců, nutnost ortopedického zákroku.

4. Difuzní myelomatóza kostní dřeně – na rentgenovém snímku je vidět osteoporóza i vícečetná lytická ložiska, průměrné přežití 31 měsíců.

5. Plasmoblastický sarkom – na rentgenovém snímku jsou velká ložiska osteolýzy s prorůstáním do měkké tkáně, průměrné přežití 8 měsíců, agresivní forma.



Obr. 6: Schematické znázornění postižení kostí plasmocelulárním maligním onemocněním (Adam a kol. 1999).

## 7 Vyšetření k průkazu nemoci a diagnostika

Pokud se nemocný s výše uvedenými příznaky ocitne u svého praktického lékaře, měl by podstoupit tyto základní vyšetření:

- Rentgenové vyšetření v bolestivé oblasti pacienta, před posláním pacienta na rehabilitaci či aplikaci obstríků, atd. Pokud na snímku není viditelné ložisko MM a bolest trvá déle než měsíc, měl by se zvážit další postup na specializovaném pracovišti (MR nebo CT vyšetření).
- Sedimentace erytrocytů.
- Kompletní krevní obraz (anémie, trombocytopenie, neutropenie).
- Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru.
- Koncentrace urey kreatininu a elektrolytů v séru.
- Elektroforéza bílkovin séra. Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru.
- Vyšetření lehkých řetězců v moči.
- Stanovení volných řetězců v séru (FLC). Tato relativně nová a dostupná metoda má své výhody: a) vysoká citlivost a schopnost zachytu monoklonálního Ig i v případě negativního nálezu v ELFO,  
b) nezávislost na renální funkci a menší metodická náročnost než u Bence-Jonesovy paraproteinémie,  
c) rychlá orientace a monitorování dynamiky hladiny M Ig (Mnohočetný myelom 2010).
- Vyšetření prováděné specializovaným pracovištěm s cílem potvrdit či vyvrátit mnohočetný myelom (Adam a kol. 2005b).

Diagnostika u MM je v typických případech založena na průkazu většinou současně přítomných základních projevů choroby:

- Cytologické či histologické vyšetření infiltrace kostní dřeně nebo histologický průkaz extramedulárního plasmocytomu
- Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu
- Shrnutí informací o osteolytickém postižení skeletu

Nejnovější verze diagnostického postupu zvanou „International Working Group“, uvedená v roce 2003, navrhuje místo osteolytického postižení při diagnostice užít jako 3. kritérium, jakékoli orgánové postižení zapříčiněné myelomem. Toto kritérium se v publikacích označuje akronymem CRAB (Tab. I).

Kritérium dysfunkce orgánů	Podrobnější definice symptomu
C – Hyperkalcémie	Kalcium > 2,75 mmol/l, nebo o 0,25 nad horní hranici normálního rozmezí
R – Selhání ledvin	Kreatinin > 177 μmol/l
A – Anémie	Hemoglobin < 100 g/l, nebo 20 g/l pod dolní hranici normálního rozmezí
B – Kostní změny	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami (většinou vyžaduje kostní densitometrii a průkaz patologické infiltrace pomocí MR nebo CT vyšetření).
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců)

Tab. I: Kritéria poškození orgánů (Hájek a kol. 2012).

Morfologická diagnostika se opírá o cytologický obraz vzorku kostní dřeně, tak i o histologický nálezný v trepanobiopsii kostní dřeně. Oba tyto postupy jsou komplementární, a pokud se nedaří potvrdit diagnózu cytologicky, je nutné doplnit ji histologickým vyšetřením. Obě tato vyšetření mohou vykazovat různé hodnoty srovnatelné s hodnotami u pacientů s MM, jako např. u pacientů s autoimunitou, jaterními chorobami, či metastazujícími nádory. Ani negativní výsledek zcela nevylučuje onemocnění mnohočetným myelomem. V případě pochybností je nutné odběry opakovat a soustředit se na osteolytická ložiska nalezená zobrazovacími metodami. Při vyšetření postižení kostí můžeme využít 3 hlavní zobrazovací postupy:

- Zobrazovací metody: skiografie, MR, PET, CT a ultrasonografie
- Kostní biopsie
- Stanovení biochemických markerů kostního obrazu

Nevýhoda u zobrazovacích metod je nemožnost častého opakování, finanční náročnost a zhoršená dostupnost některých lékařských zařízení (Špička a kol. 2005).

Tabulka II znázorňuje vstupní vyšetření pacienta s monoklonální gamapatií a s podezřením na mnohočetný myelom.

Tab. II: Tabulka kritérií dle Durieho a Salmona (Špička a kol. 2005).

<b>Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975</b>	
<b>Velká kritéria</b>	<b>Malá kritéria</b>
<b>1) plasmocytom (histologie tkáně)</b>	<b>a) v kostní dřeni 10 – 30 % plasmocytů</b>
<b>2) počet plasmocytů v kostní dřeni &gt; 30 %</b>	<b>b) koncentrace M Ig nižší než v bodě 3</b>
<b>3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M Ig):</b>  <b>M-IgG &gt; 35 g/l,</b> <b>M-IgA &gt; 20 g/l,</b> <b>nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin &gt; 1 g</b>	<b>c) přítomna osteolytická ložiska</b>
	<b>d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů</b> <b>Ig M &lt; 0,5 g/l</b> <b>Ig A &lt; 1,0 g/l</b> <b>Ig G &lt; 6,0 g/l</b>
<b>Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.</b>	

## 8 Klinická stádia

Mnohočetný myelom můžeme rozdělit do 3 stádií podle systému Durie-Salmona (Tab. III), založeném na kombinaci klinických parametrů, které do značné míry souvisí s velikostí nádorové masy (Špička a kol. 2005). Prognostické faktory napomáhají k určení průběhu a agresivity nemoci. Uvádějí se u každého maligního onemocnění, u kterého je rozdílný průběh u jednotlivých pacientů (Adam a kol. 1993).

Tab. III: Klinická stádia podle Durie-Salmona (Špička a kol. 2005) a medián přežití (Zima, 2013).

<b>Klinické stádium</b>			
	<b>I.</b>	<b>II.</b>	<b>III.</b>
<b>Hladina pp podle ELFO</b>			
<b>Ig G</b>	< 50 g/l	50-70 g/l	> 70 g/l
<b>Ig A</b>	< 30 g/l	30-50 g/l	> 50 g/l
<b>Lehké řetězce v moči</b>	< 4 g/24 hod.	4-12 g/24 hod.	> 12 g/24 hod.
<b>Hladina Ca<sup>2+</sup></b>	< 3 mmol/l	< 3 mmol/l	> 3 mmol/l
<b>Hb</b>	> 100g/l	100-85 g/l	< 85 g/l
<b>Kostní léze</b>	<b>Chybí nebo solitární ložisko</b>		<b>Mnohočetná osteolýza</b>
<b>Medián přežití (měsíce)</b>	<b>62</b>	<b>44</b>	<b>29</b>
<b>Subklasifikace</b>	<b>A</b>		<b>B</b>
<b>Kreatinin</b>	≤ 177 μmol/l		> 177 μmol/l

## 9 Základy terapie a hodnocení efektu léčby

Léčebný postup se zaměřuje hlavně na léčbu základního onemocnění, tak i na prevenci a léčbu pravidelných komplikací (podpůrná léčba). V dnešní době je základem terapie u mnohočetného myelomu kombinace cytostatik a kortikosteroidů, roste úloha imunoterapie, radioterapie i chirurgická léčba. Při zahájení léčby musíme vždy přihlížet k celkovému stavu, věku pacienta, stádiu MM a cytologickým změnám. Většinou u starších pacientů s počátečním MM se podání chemoterapie už nedoporučuje (Češka a kol. 2010, Špička a kol. 2005).

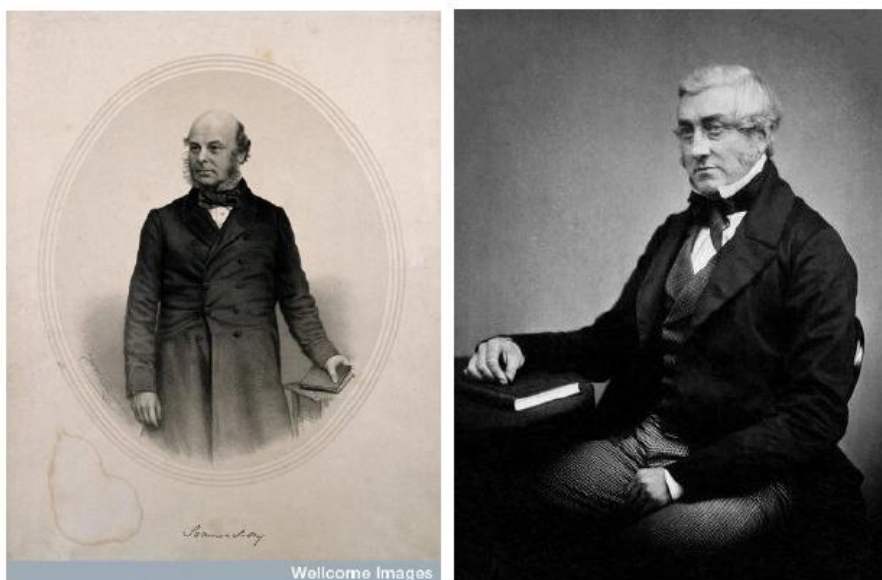
## 10 Historie léčby

Mnohočetný myelom byl zřejmě poprvé popsán a publikován již v roce 1844. Patolog Samuel Solly (Obr. 7) při pitvě 39-leté Sarah Newburyové objevil kosti postižené mnohočetnými osteolytickými ložisky. Pitva prokázala, že se jedná o nádor vyrůstající či vznikající z buněk kostní dřevě, podobně jako u pitvy Thomase Alexandra McBeana. Při jedné z obchodních cest, popsal T. A. McBean svému lékaři pocit, jako by v něm něco prasklo společně s bolestí na hrudi. Po pár týdnech se tyto problémy opakovaly. Na rozdíl od Sarah Newburyové, která byla léčena rebarborovými pilulkami a infuzemi z pomerančové kůry, zvolili doktoři flebotomii, pijavice a baňkování. Léčba nebyla úspěšná, proto doktor Thomas Watson předepsal svému pacientovi železo a chinin. To mu zajistilo několik let života. V roce 1845 doktoři Henry Bence Jones (Obr. 7) a William Macintyre, kteří studovali moč pacienta, objevili specifický nález. „Moč měla kyselou reakci a vysokou hustotu, při zahřátí se stala opákní, po přidání kyseliny dusičné precipitovala, po zahřátí došlo k rozpuštění sraženiny, po ochlazení k opětovné precipitaci“ (Kyle a Rajkumar 2008). Tak poprvé tyto muži charakterizovali proteinurii u MM. Roku 1956 pomocí Ouchterlonyho testu byly identifikovány různé druhy Bence-Jonsovy bílkoviny. Později tyto proteiny byly pojmenovány kappa a lambda. O celých 6 let později prokázali, Edelman a Gally, schopnost plasmocytomů produkovat monoklonální Ig G v séru.



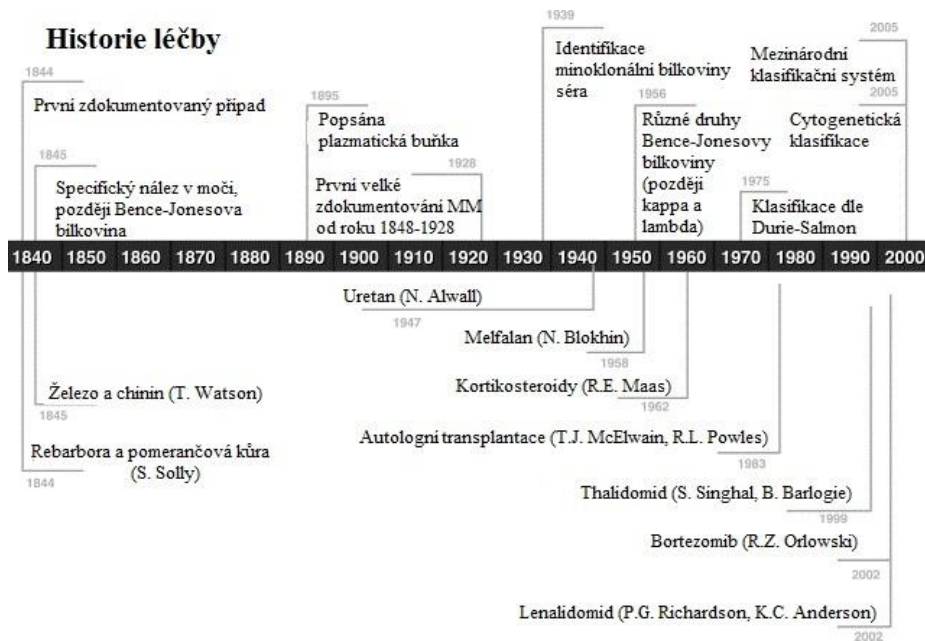
Pozitivní zpráva přišla roku 1947 související s použitím uretanu na pokles sérového globulinu, zvýšení hemoglobinu, ztráta proteinurie a snížení plasmatických buněk v kostní dřeni u mnohočetného myelomu.

Pro více než 15 let se tato léčba stala standardní. Další zlom nastal 1958, kdy byl použit melfalan pro pacienty s MM. První 3 ze 6 pacientů dosáhli zlepšení celkového stavu. O dalších několik let později se léčba zdokonalila natolik, že byla podána pro nově diagnostikované pacienty s MM a dříve léčené se 78 % léčebnou odpovědí. Melfalan později vystřídal kortikosteroidy, samotný prednison, nebo v kombinaci s melfalanem (MP). Následně se objevily další kombinace a zprávy o účinku na nemocné. Za zmínku stojí kombinace léků karmustin, cyklofosamid, melfalan, vinkristin a prednison (Kyle a Rajkumar 2008).



Obr. 7: Portréty, zleva S. Solly<sup>[4]</sup>, H. Bence Jones<sup>[5]</sup>.

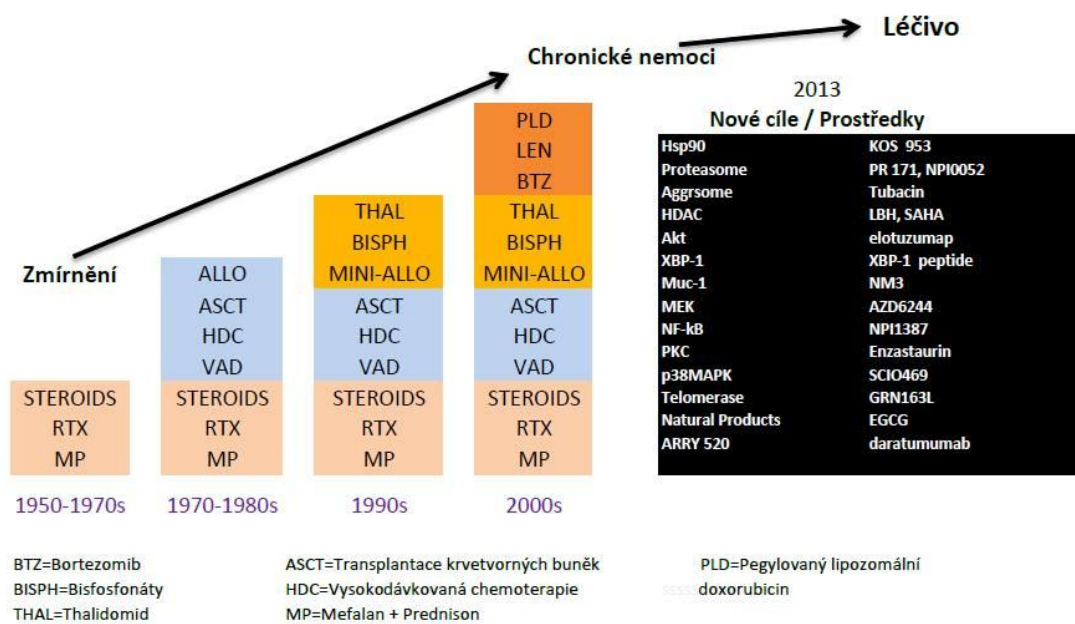
Na obrázku 8 je znázorněna časová osa historie léčby u mnohočetného myelomu. Osa začíná prvním zdokumentovaným případem MM, při pitvě již zmíněné Sarah Newburyové.



Obr. 8: Časová osa s nejdůležitějšími mezníky v historii léčby MM [6].

Vývoj léčiv jsou na Obr. 9

## MM: Pokrok terapeutických možností



Obr. 9: Souhrn léčby od roku 1950 [7].

V roce 2005 byla založena organizace na výzkum mnohočetného myelomu (ISS=International Staging Systém). Spolupracuje s více než 20 světovými vědeckými institucemi. Jejím úkolem je srovnání výsledků léčby mezi jednotlivými středisky a podání kombinace léčiv pacientům.

Z historie České Republiky v souvislosti s mnohočetným myelomem, bych chtěla zmínit založení České myelomové skupiny (CMG) roku 1996. Začátky této skupiny začínají na II. interní klinice v Brně Bohunicích, kde skupina lékařů, zabývajících se onemocněním mnohočetného myelomu, založila myelomový tým. Vedoucí myelomové skupiny se stal prof. MUDr. Zdeněk Adam CSc., který napsal několik významných publikací o léčbě MM. Skupina byla založena s následujícími cíly: zavedení nejúčinnějších léčebných postupů v léčbě MM, zavedení technik umožňující monitorování zbytkové choroby MM, hledání optimální léčby zbytkové choroby a vytvoření české skupiny odborníků spolupracujících na léčebných studiích. Díky CMG se mnohočetný myelom dostal více do povědomí širší veřejnosti. Byl založen i Klub pacientů s mnohočetným myelomem, kde nemocní nebo příbuzní nemocného mohou získat informace o léčbě, průběhu nemoci nebo si poslechnout zkušenosti jiných pacientů (CMG 2002).

## 11 Indikace léčby

Indikací k zahájení léčby je vzestup hladiny M Ig, zhoršení komplikací, a přítomnost negativních prognostických faktorů. Tito nemocní by měli být sledováni ve tříměsíčních intervalech (fyzikální vyšetření, měření koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, sledování koncentrace lehkých řetězců v moči). Morfologické vyšetření kostní dřeně a radiografické zobrazení skeletu by neměly být opakovány tak často. Tato vyšetření by se měla provádět v případě, pokud je podezření na nový nález či progresi nemoci (Adam a kol. 2005b). U pacientů, kteří jsou bez příznaků choroby, ale na rentgenovém snímku se najde alespoň jedno osteolytické ložisko, je velmi pravděpodobné, že se nemoc změní na symptomatickou chorobu s mediánem přežití 8 měsíců (Adam a kol. 2008).

Pokud je léčba mnohočetného myelomu efektivní, dosáhne se obvykle remise nemoci, jejíž délka je u každého individuální (od měsíců po roky).

Následuje většinou relaps nemoci, a pokud je zvládnut, dostává se pacient do další remise, která bývá často kratší než ta předchozí. Je proto důležité naplánovat léčbu komplexní, tedy protinádorovou i podpůrnou. Při zahajování iniciální léčby se musí zvolit léky a dávkování takové, aby se iniciální léčbou nezablokovaly další kroky v léčbě budoucí (Adam a kol. 2005b).

V současnosti se používá několik typů hodnocení léčebné odpovědi – kritéria EBMT, IBMTR, ABMTR (Adam a kol. 2001).

**Kompletní odpověď** – vyžaduje splnění všech kritérií

- Nepřítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči (musí být potvrzeno rutinní elektroforézou a imunofixací v odstupu 6 týdnů).
- < 5 % plasmatických buněk v aspirátu kostní dřeně nebo trepanobiopsii.
- Nepřítomnost plasmocytomu v měkkých tkáních.
- Nezvýšení počtu nebo velikosti osteolytických ložisek.
- Pacienti, kteří nesplňují současně všechna kritéria, jsou klasifikováni jako parciální odpověď.

**Parciální remise** – vyžaduje splnění všech kritérií

- Snížení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru min. o 50 % po dobu min. 6 týdnů.

- Snížení 24 – hodinového vylučování lehkých řetězců močí min. o 90 %, nebo celková hladina < 200 mg/24 hod. po dobu min. 6 týdnů.
- Pacienti s nesekrečním myelomem – vyžadován pokles koncentrace plasmatických buněk min. o 50 % v hodnocení kostní dřeně a setrvání min. 6 týdnů.
- Zmenšení velikosti plasmocytomu v měkkých tkáních min. o 50 %.
- Během hodnocené doby nesmí docházet ke zvětšování počtu a velikosti osteolytických ložisek.

#### **Minimální odpověď** – vyžaduje splnění všech kritérií

- Snížení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru o 25 – 49 % po dobu min. 6 týdnů.
- Snížení 24 – hodinového vylučování monoklonálního imunoglobulinu močí o 50 – 89 %, koncentrace nepřesáhne 200 mg/24 hod. po dobu 6 týdnů.
- U pacienta s nesekrečním myelomem, musí dojít ke snížení počtu plasmatických buněk v kostní dřeni o 25 – 49 %, hodnoty musí setrvat nejméně 6 týdnů, opakování sternální punkce.
- Zmenšení rozměru plasmocytomu v měkkých tkáních o 25 – 49 %.
- Počet či velikost osteolytických ložisek se nesmí zvětšovat.

#### **Žádná změna**

- Nesplnění žádných podmínek pro léčebnou odpověď.

#### **Plató**

- Období 3 měsíců, během nichž je koncentrace monoklonálního imunoglobulinu stabilní, nebo se odchyluje o méně než o 25 % od hodnoty dosažené při léčebné odpovědi.

#### **Progrese**

- Vzestup M-komponenty v séru o > 25 % absolutně o  $\geq 5$  g/l.
- Hyperkalcémie.
- Vzestup exkrece M-proteinu v moči/24 hod. o 25 %, absolutně o > 200 mg/24 hod.
- Vznik nových osteolytických ložisek v měkkých tkáních.
- Jasně zvětšování osteolytického ložiska či plasmocytomu v měkkých tkáních.

## 12 Konvenční léčba

V 60. letech byla použita první účinná chemoterapie a jednalo se o perorální kombinaci alkylační látky s kortikosteroidem, melfalan (Alkeran) + prednison (MP). Pacienti tablety užívali po dobu 4 – 6 dnů ve 4 – 6 týdenních cyklech s průměrnou dobou léčby 9 měsíců. V současnosti je dávka mírně snížena na 0,25 mg/kg/den nebo 9 mg/m<sup>2</sup>/den u melfalanu po dobu 4 dní, 40 mg/m<sup>2</sup>/den po dobu 7 dní nebo 60 mg/m<sup>2</sup>/den po dobu 4 dnů u prednisonu. Interval léčby zůstal zachován. Melfalan lze podávat i intravenózně po dobu 2 týdnů v dávce 16 mg/m<sup>2</sup>/den.

Konvenční léčba se obvykle podává po dosažení „plató fáze“ a je indikovaná převážně u pacientů, kteří jsou nevhodní pro transplantaci kostní dřeně, jsou starší 65 let nebo po vyčerpání jiných terapeutických možností pro paliativní léčbu.

Kombinace MP je jednoduchá, levná a hlavně je dobře snášena. Melfalan se musí užívat nalačno, aby se mohl vstřebat. Přesto je u každého vstřebáván individuálně a musí se tak během cyklů měnit dávkování. U pacientů s renální insuficiencí, s trombofilními komplikacemi, nebo u pacientů, kteří nemohou být léčeni thalidomidem, se zahajuje léčba melfalanu s prednisonem spolu s bortezomibem nebo lenalidomidem. Lidem s nemocnými ledvinami se dávka upravuje podle úrovně renální disfunkce o 40 – 70 %.

Alternativní kombinace cytostatik, například vinkristin + melfalan + prednison (VMP), nebo spolu s cyklofosfamidem (VCMP), vinkristin + BCNU + adriamycin + prednison (VBAP), vinkristin + idaurubicin + deaxamethason (VID) nebo nejpoužívanější režim vinkristin + adriamycin + dexamethason (VAD) a další kombinace, (neprokázaly větší účinnost, ale naopak vyšší toxicitu než MP a více vedlejších účinků), (nevratná senzomotorická periferní neuropatie, únavový syndrom s depresiemi a častý výskyt tromboembolického onemocnění vyžadující profylaktickou terapii nízkomolekulárním heparinem). Některé kombinace léků (hl. C-VAD, VAMP) se používají zároveň s autologní transplantací. Zajišťují u 60 – 80 % nově diagnostikovaných pacientů k navození léčebné odpovědi, nízkou toxicitu a odpovídající stav pro sběr kmenových buněk (Špička a kol. 2005, Adam a kol. 2007, Ščudla 2009).

# 13 Transplantace s vysokodávkovanou chemoterapií

Transplantace s vysokodávkovanou chemoterapií většinou nemůže pacienty s MM uzdravit, ale výsledky léčby jsou lepší než u obvyklých konvenčních postupů. K transplantaci se využívá buď kostní dřevň souhlasného dárce, většinou příbuzný nemocného (alogenní transplantace), nebo kostní dřevň (ATKD) či kmenové krvetvorné buňky odebrané přímo nemocnému v remisi (autologní transplantace), (Mayer a Vorlíček 1997).

## 13.1 Vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací

Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kmenových krvetvorných buněk je stále velmi využívána, a to již od 80. let minulého století. V roce 1995 bylo provedeno více jak 1200 autologních transplantací a to jen v Evropě. V České Republice tento trend stoupá a od roku 2001 je z provedených autologních transplantací necelých 30 % pacientů s MM. Vysokodávkovaná terapie je vhodná pro pacienty do 60 – 70 let podle pracovišť. Nejčastěji se setkáváme na našem území s hranicí 65 let s přihlédnutím na celkový stav pacienta. V monoterapii je standardně používán chemoterapeutikum melfalan, v obvyklé denní dávce 200 mg/m<sup>2</sup>. Některé předtransplantační režimy umožňují nižší dávku melfalanu (2x100 mg/m<sup>2</sup>) vhodné pro seniory nebo pacienty s těžkým poškozením ledvin. Samotné používání melfalanu je méně toxické než v kombinaci melfalanu 140 mg/m<sup>2</sup> s celotělovým ozářením (8 Gy) a byl prokázán lepší výsledek v celkovém přežití. Stejně účinky má podání jedné nebo dvou autologních transplantací s vysokou dávkou melfalanu po dosažení prvního relapsu, stejně tak jako po dosažení první remise (Špička a kol. 2005, Adam a kol. 2005b, Hájek 2012).

Kostní dřevň byla až do roku 1994 zdrojem krvetvorných buněk pro autologní transplantaci. Později se začaly využívat progenitorové buňky periferní krve s rychlejším přihojením a s menším rizikem myelomových buněk ve štěpu. Cílem předtransplantačních režimů je snížit nádorovou masu na minimum. Skládá se ze 4 – 6 měsíců monoterapie, popřípadě v kombinaci s jiným lékem a následnou stimulační etapu pro sběr kmenových buněk (Študla 2009).

Sběr kmenových buněk se provádí po dobu 1 – 7 dnů, kdy je pacientovi brána krev většinou z centrální žíly, která přitéká do separátoru, kde se kmenové buňky shromažďují ve sběrném vaku a zbylá odstředěná krev se vrací zpět pacientovi (Mayer a Vorlíček 1997). Čištění (purging) kmenových CD34+ buněk monoklonálními protilátkami od myelomových elementů není přínosné a v současnosti není doporučováno.

Autologní transplantace se prokázala v několika randomizovaných studiích, jako lepší léčba s lepšími výsledky oproti konvenční léčbě. Přinesla zkrácení doby léčení, vyšší počet dosažených kompletních remisí, delší dobu remise a hlavně celkově delší přežití až 10 let (15-20 % pacientů), (Adam a kol. 2005b).

### 13.2 Alogenní transplantace

První dochovaný záznam je z roku 1957, kdy 6 nemocných (z nichž 1 byl s mnohočetným myelomem) podstoupilo celotělové ozáření nebo chemoterapii s intravenózní infúzí buněk kostní dřeně. Po několika letech, kdy se tato metoda stala jednou z nejpoužívanějších k léčbě MM, doktoři slavili úspěch – 10 ze 14 pacientů přežilo po alogenní transplantaci od HLA kompatibilních sourozenců 12 měsíců (Kyle a Rajkumar 2008).

V současnosti vyléčení mnohočetného myelomu alogenní transplantací nelze docílit a tato metoda již nepatří mezi standardní léčbu myelomu. Tato metoda prováděna už jen minimálně a to u pacientů s jednoznačně nepříznivými prognostickými faktory (delece chromozomu 13 a koncentrace  $\beta_2$ -mikroglobulinu nad 4 mg/l při fyziologické koncentraci kreatinu), (CMG 2002). Vysokodávkovaná chemoterapie, která je podána před transplantací, by měla zničit značnou část nádorové masy a po přihojení transplantátu by se měl uplatňovat protinádorový efekt imunitních buněk přenesených alogenním transplantátem, nazývaný reakce štěpu proti nádoru (GvTR=graft versus tumor reaction), (Adam a kol. 1999, s. 115).“ Často tato reakce bývá spojená s reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD=graft versus host disease), která zvyšuje mortalitu a morbiditu po alogenních transplantacích. Pro efektivní alogenní transplantaci musí být pacient mladší 55 let, v dobrém klinickém stavu a mít HLA identického sourozence. Pouze 10 % pacientů najde částečně HLA shodu od nepříbuzného dárce.



Podle údajů IBMTR 47 % pacientů dosáhne 3 – letého přežití po alogenní transplantaci, do 18 měsíců 38 % pro pacienty transplantované později. Výsledky závisí na celkovém stavu nemocného před transplantací.

Na rozdíl od 2. poloviny 20. století, kdy tato metoda byla často používaná, je novým postupem snížení intenzity přípravného režimu, a tedy nahrazení myeloablativních transplantací transplantacemi nemyeloablativními. Přípravný režim u myeloablativních transplantací se zaměřoval k navození imunodeprese a umožňující přihojení transplantátu. Nemyeloablativní režimy se liší mírou intenzity protinádorového efektu v závislosti na dávce použitých cytostatik či ozáření. Metoda je méně toxická a nedochází k tak velkému poškození organismu.

Mezi nejznámější kombinace nemyeloablativního režimu patří:

1. Busulfan 8 mg/kg + fludarabin 180 mg/m<sup>2</sup> + ATG nebo campath,
2. TBI 2 Gy + fludarabin 90 mg/m<sup>2</sup> (+ CSA a MMF po transplantaci pro prevenci GvHD a současně pro prevenci odhojení štěpu),
3. Fludarabin 120 mg/m<sup>2</sup> + melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>.

Po nemyeloablativních transplantacích jsou k dispozici data od pacientů z registru EBMT, které svědčí o nízkém riziku TRM (transplant related mortality), (Špička a kol. 2005).

## **14 Komplexní podpůrná léčba**

Důležitou součástí léčby pacientů trpících mnohočetným myelomem je podpůrná léčba. Cíleně se snaží odstranit nebo minimalizovat potíže, které MM anebo protinádorová léčba způsobuje (Adam a kol. 2002). Míšní komprese s vývojem parézy až plegie a akutním selháním renální funkce je vždy nutná přítomnost odborných lékařů a urgentní řešení problému. Pacientovi v jiném případě hrozí chronická dialýza nebo trvalé ochrnutí. Další rizika a opatření komplexní léčby jsou uvedeny v tabulce IV. Dalším důležitým bodem je informovanost pacienta o aktuálním stavu a potencionálních komplikacích choroby a léčby a seznámení s podpůrnou léčbou (Hájek a kol. 2009).

Tab. IV: Obecné aspekty léčby pacientů s MM (Adam a kol. 2003).

Hydratace	je nutné vypít nejméně 3 l tekutiny/den k udržení správně funkce ledvin a vyhnout se nefrotoxickým lékům
Hyperkalcemie	rychlé nitrožilní podání iontového roztoku a bisfosfonátů
Bolesti kostí	všechna analgetika, chemoterapie, radioterapie, bisfosfonáty, ortopedické operační postupy, obecná opatření (udržení mobility nemocného, fyzioterapie, ortopedické pomůcky,...)
Hyperviskozita	pacienti by se měli urgentně podrobit plazmaferáze (popř. izovolemická venesekce, pokud není k dispozici krevní separátor)
Komprese míchy a míšních nervů	vyžaduje MR (popř. CT), pokud kompresi způsobuje expanze maligní tkáně z obratle do kanálu, měla by se zahájit léčba dexamethasonem a radioterapií (operace není nutná, pokud není instabilita páteře a útlak míchy)
Infekce	závažné infekce se léčí nitrožilním podáním antibiotik současně s hospitalizací nemocného
Anémie	pokud závažnost anémie neodpovídá pokročilosti choroby, je nutné provést další diagnostická vyšetření, u pacientů s vysokou hladinou paraproteinu se krevní transfúze smí se dávat jen v omezeném množství – hrozí zvýšení viskozity krve, v současnosti preferovaná je léčba rekombinantním erythropoetinem
Psychologické problémy	u pacientů jsou běžné deprese a úzkost, doporučuje se pro pacienty a blízké vyhledat pomoc psychologa či psychiatra

## 14.1 Léčba infekcí

Pacienti s MM mají sníženou tvorbu funkčních gamaglobulinů (defekt B-buněčné imunity) a s dalším vývojem nemoci postupně dochází i k defektu T-buněčné imunity. Imunitní odpověď na infekční agens je snižována vlivem léčby a nedostatkem granulocytů. U oslabeného člověka má infekce svoje specifika.

Může se projevit jen jako mírné zvýšení teploty, nebo se projeví známky zhoršení celkového stavu pacienta (zhoršení kognitivních funkcí, pokles tlaku, vzestup dechové frekvence, zhoršení funkce mozku-malátnost, apatie, halucinace).

Někteří pacienti popisují bolest vystřelující z páteře směrem do trupu, aniž by se na kůži projevila erupce pásového oparu. Následuje rentgenové vyšetření a podání analgetik. Obvykle po 1 – 2 dnech se u pacientů objeví typický výsev pásového oparu. U nemocných s neutropenií jsou infekce závažnější a musí se brát do úvahy fakt, že rozvoj infekce může být velmi rychlý a pacientův stav se tak zhoršit během několika málo hodin. Proto je nezbytné, aby u neutropenických nemocných (neutrofilů  $<1,0 \times 10^9/l$ ) bylo postupováno s rozhodností a byla urgentně provedena všechna diagnostická a léčebná opatření (Adam a kol. 2005b, Adam a kol. 2008).

## 14.2 Léčba anémie

2/3 nemocných trpí anémií v době stanovení diagnózy MM, u pacientů s relabující nebo progredující formou choroby je postiženo více než 2/3 pacientů. U některých se anémie může projevit až v průběhu chemoterapie. Musí se pomyslet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diagnostická vyšetření. U pacientů s vysokým obsahem paraproteinu je třeba podávat krevní transfúze velmi obezřetně, jelikož u nich může dále zvyšovat viskozitu krve a tím zhoršit perfúzi důležitých orgánů. V případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě se zvyšuje hladina hemoglobinu. V současné době se osvědčila aplikace erythropoetinu, případně darbopoetinu. Erythropoetin je indikován k léčbě u pacientů s chronickým renálním selháním. Životně důležité je sledovat pacientovu koncentraci hemoglobinu. Pokud se zvýší nad 120 g/l doporučuje se přerušit podávání erythropoetinu, jelikož se zvyšuje počet trombopoetických příhod. Rizika jsou i při současném užívání erythropoetinu s léky s prokoagulační aktivitou, jako je thalidomid (Hájek a kol. 2012, Adam a kol. 2003).

## 14.3 Bisfosfonáty

Mezi lety 1968 a 1969 švýcarský profesor Herbert Fleisch objevil, že extracelulární tekutina a moč obsahuje látky, které zabraňují precipitaci kalciumfosfátu z roztoku a rozpouštění jeho pevné fáze. Tuto funkci přiřadil k anorganickému difosfátu (dříve pyrofosfát). Difosfát je nejjednodušší zástupce ze skupiny anorganických polyfosfátů.

Vzhledem ke své nestabilitě in vivo museli hledat analog difosfátu, který by nepodléhal metabolismu, a měly podobné biologické účinky. Záměnou kyslíku za uhlík se z molekuly difosfátu stane molekula bisfosfonátu.

Uhlík tak může vázat různé substituenty na další dvě vazby. Postupem času se ukázalo, že navázáním hydroxylové skupiny na volnou vazbu uhlíku zvýší afinitu kotvy bisfosfonátů (seskupení P-C-P) k hydroxyapatitu. Substituent na druhé vazbě určuje biologickou aktivitu bisfosfonátu. U nemocí se zvýšenou resorpcí kosti, jsou bisfosfonáty používány od roku 1980 (Adam a kol. 2000). Výběr nejznámější bisfosfonátů a jejich použití během MM v tabulce V.

Tab. V: Přehled nepoužívanějších bisfosfonátů (Hájek a kol. 2012).

Bisfosfonát	Klodronat	Pamidronat	Ibandronat/zoledronat	Alendronat/risedronat
Použití	Je k dispozici ve dvou různých preparátech (Bonafos a Lodronat).	Byl doporučen z Mayo clinic místo zoledronatu. Z důvodů bezpečnosti léčby a menší frekvence výskytu osteonekróz.	Zlepšil celkové přežití nezávisle na věku, pohlaví a typu MM.	Jsou registrované a indikované jen pro léčbu osteoporózy.
Dávkování	1600-2400 mg denně/ 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní.	900 mg i.v. 1x 3-4 týdny/ 60 mg 1x za 14 dní.	Ibandronat – 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny/ 50 mg p.o. denně.  Zoledronat – 4 mg i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny.	10 mg/den nebo 70 mg/týdně.
Dávkování v závislosti na selhání ledvin	Snížení dávky o 50 %.	Bez redukce dávky, ale prodloužení intervalu (max. rychlost 20 mg/hodinu).	U ibandronatu při snížení clearance pod 0,5 ml/s je dávka 2 mg.  U zoledronatu přerušeni léčby při zvýšení hodnot urey a kreatinu.	

Bisfosfonáty se dělí na „jednoduché bisfosfonáty“, které neobsahují dusík v postranním řetězci a na „dusík obsahující bisfosfonáty“. Bisfosfonáty tvoří pevnou vazbu na krystaly hydroxyapatitu, inhibují formování krystalů hydroxyapatitu z iontů v roztoku, inhibují agregaci krystalů a rozpouštění krystalů. Zatímco in vivo mají účinek na homeostázu vápníku zprostředkovaný jejich inhibičním vlivem na osteoklasty.

Po dvě desetiletí jsou bisfosfonáty standardní součástí podpůrné léčby. Mění se pouze délka jejich užívání. Vedlejší účinky bisfosfonátů jsou pro většinu pacientů mírnějšího typu. Jedná se o nevolnosti, dyspepsii, zvracení a průjem. U 10 % pacientů se objeví teplota a chřipkové příznaky (Flu-like syndrom), které po 1 – 2 dnech odezní. Jinak je tomu při vysoké dávce a dlouhodobě léčených pacientů bisfosfonáty s obsahem dusíku. Může dojít ke zhoršení hojení ran po extrakci zubů a může vzniknout tzv. osteonekróza. Podle výsledků z pokusů na zvířatech je dávka nutná k inhibici fyziologické mineralizace a k indukci osteomalacie kolem 5-20 mg/kg/den (Adam a kol. 2000, Adam a kol. 2008).

#### 14.4 Radioterapie

Radioterapie má stále významnou úlohu v léčbě mnohočetného myelomu. „Lze konstatovat, že bez radioterapie nelze kvalitně a komplexně léčit pacienty s mnohočetným myelomem, neboť v průběhu nemoci se objeví situace, kdy radioterapie představuje optimální řešení problému“ (Adam a kol. 1999, s. 121). Nežádoucí účinky radioterapie mohou být únava, radiační zánět kůže a následná pigmentace v místě ozáření, zvracení a průjem, pokud se ozáří i vedlejší orgány v dutině břišní, např. při ozařování dolních obratlů nebo suchost v ústech a neschopnost polykat při ozařování krčních obratlů. Vždy by měly tyto příznaky postupně odeznívat po ukončení radioterapie (Adam a kol. 2002). Podle léčby a klinické situace se radioterapie využívá v těchto indikacích:

- Primární léčba lokalizovaného onemocnění
- Paliativní ozáření
- Celotělové ozáření

### **14.4.1 Primární léčba lokalizovaného onemocnění**

K radikální léčbě zářením se lékaři uchylují především u lokalizovaných bolestivých nálezů. Před zahájením samotného ozařování je nutné určit cílový objem pomocí vyšetření CT nebo MR. Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 45 – 55 Gy při konvenčním rozdělení 1xdenně, 5 dní v týdnu. Ozařuje se na lineárních urychlovačích nebo na kobaltových ozařovačích a zajišťuje 90 % lokální zvládnutí nemoci (Špička a kol. 2005).

### **14.4.2 Paliativní ozáření**

Paliativní radioterapie myelomu pomáhá od bolestivých symptomů během onemocnění. U bolestivého postižení kostí se doporučuje ozářit celou kost, v případě obratlů ozářit 1 – 2 obratle pod a nad postiženým obratlem. K paliativnímu záměru se aplikuje v 5 – 10 frakcích (5x 4 Gy nebo 10x 2 Gy). Úleva od bolesti obvykle přichází po 10 Gy. Při vícečetném postižení kostí se může použít technika polotělového ozáření (HBI=half body irradiation). V jedné frakci se používá ozáření horní poloviny těla 6 Gy a dolní 8 Gy. Až 70 % pacientů cítí celkové zlepšení po 7. dnu.

U patologických fraktur dlouhých kostí se doporučuje chirurgická fixace než radioterapie (Špička a kol. 2005, Adam a kol. 1993).

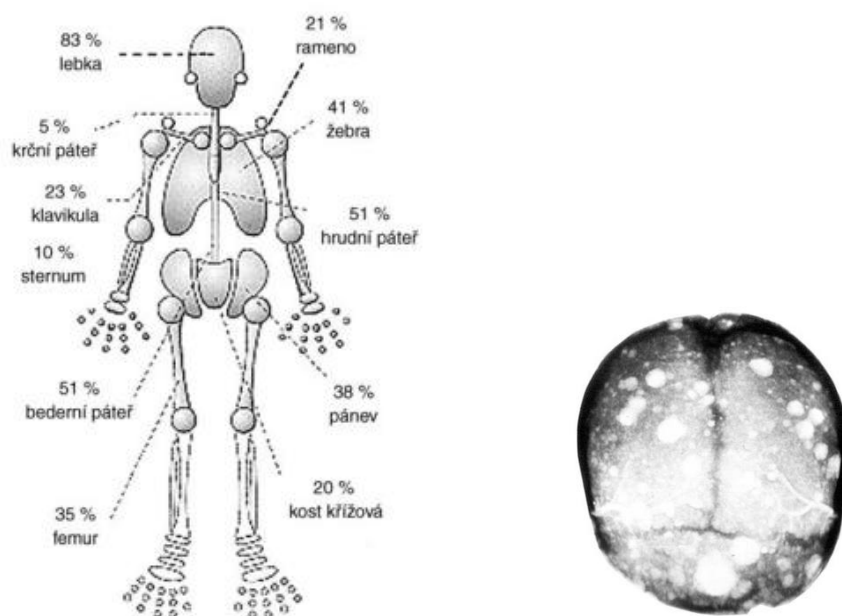
### **14.4.3 Celotělové ozáření**

Celotělové ozáření neboli TBI (total body irradiation) se někdy využívá před transplantací kostní dřeně. V současnosti se tato metoda využívá jen zřídka, jelikož celotělové ozařování provádí jen specializovaná pracoviště. Nejvíce je rozšířen dávkový režim s aplikací 2 frakcí denně do celkové dávky 12 Gy podané v 6 frakcích. Celotělová radioterapie je často spojena s nežádoucími účinky, jako radiační pneumonitida a život ohrožující infekce (Špička a kol. 2005, Adam a kol. 1999).

## 14.5 Neurochirurgická léčba

Při onemocnění mnohočetným myelomem se mohou vyskytnout patologické fraktury a to zejména v oblasti hrudní a bederní páteře nebo osteolytická ložiska v kalvě (Obr. 10). Na obrázku jsou procentuálně zobrazeny frekvence rentgenových změn kostry.

Osteolytický charakter kostního postižení oslabuje pevnost kostní tkáně a dochází k frakturám bez vnějšího vlivu (např. dosednutí, kýchnutí, přetočení atd.). Po porušení obratle mohou kostní fragmenty vést ke kompresi míchy, kořenů míšních nervů nebo nervových kořenů. Tyto komplikace jsou citlivé k radioterapii. Obvykle se s radioterapií začíná hned po operaci, pokud není operační rána v ozařovacím poli, v opačném případě se léčba zahajuje po 14 dnech po zhojení rány. 60 – 80 % pacientů dosáhne po 2 – 6 měsících úlevy od bolesti zad a rekalifikace kostní struktury. Nejdůležitějšími faktory při posouzení závažnosti fraktur je lokalizace ložiska, velikost, charakter ložiska a stupeň bolesti. Většina ložisek o velikosti nad 2/3 šíře kosti vede ke zlomenině. Ortoped vždy rozhoduje, zda je vhodná vnitřní, tedy operační fixace na základě celkového stavu pacienta a potřebuje znát předpokládanou délku přežití. U pacientů, s vysokým věkem, špatným celkovým zdravotním stavem nebo jiným důvodem pro neuskutečnění chirurgického zákroku, je možné postižené oblasti fixovat použitím vnějších ortéz. Sádrové ortézy v dnešní době nahradily plastové, vzhledem k jejich hmotnosti a obtížné hygieně (Adam a kol. 2005a, Špička a kol. 2005).



Obr. 10.: Frekvence patologických fraktur, lebka nemocného MM (Adam a kol. 2008).

## 15 Udržovací a konsolidační léčba

Udržovací léčba znamená dlouhodobou léčbu (> 2 roky) podávanou až do relapsu onemocnění s hypotetickým cílem blokovat interakce vedoucí k nové aktivitě onemocnění za přítomnosti nádorových buněk v těle pacienta. Konsolidační léčbou rozumíme časově ohraničení podávání léků (< 1 rok) s cílem minimalizovat nádorovou masu v těle.

Udržovací i konsolidační léčba za posledních 5 let velmi pokročila. Současné používání thalidomidu a bortezomibu v udržovací léčbě je velmi omezené pro jejich toxicitu. Zatím o největší přínos se zasloužil lenalidomid, který je velkým příslibem pro nezatěžující udržovací léčbu (Hájek a kol. 2012).

### 15.1 Interferon alfa v monoterapii a v kombinaci s glukokortikoidy

Interferony (INF) byly objeveny roku 1957 produkované buňkami při virové infekci. Později byly prokázány jejich antiproliferační účinky a imunomodulační vliv. Komplikace spojené s izolací INF způsobily 22-letou prodlevu mezi objevením a první zprávě o úspěšné léčbě leukocytárním interferonem. V současnosti dělíme INF na typ I. a II. Mezi INF I. typu patří INF- $\alpha$  a INF- $\beta$ , které mají virostatické účinky a zvyšují expresi MHC molekul, což zlepšuje imunogenicitu a urychluje eliminaci. Do II. typu patří INF- $\gamma$ , který má odlišné biologické vlastnosti a v léčbě mnohočetného myelomu se nevyužívá (Adam a kol. 1993, Klener jr. a Klener 2013).

Interferon alfa patří do skupiny cytokinů produkovaných leukocyty, fibroblasty, a T-lymfocyty. Má několik podtypů, které se liší sekvencí několika AMK, nikoliv však biologickými vlastnostmi. INF- $\alpha$  byl studován u pacientů s MM ve fázi indukční léčby, v plató fázi, po vysokodávkované chemoterapii, v relapsu nemoci a refrakterních onemocněních. Studie neprokázaly přínos interferonu a od roku 2009 není v guidelines České myelomové skupiny a myelomové sekce ČHS doporučována udržovací léčba monoterapií INF- $\alpha$  ani v kombinaci s glukokortikoidy. Byly hodnoceny údaje pacientů po léčbě INF- $\alpha$  s prednisonem nebo dexamethasonem. Randomizované výsledky byly nejasné, dlouhodobé a vysoké dávky glukokortikoidů způsobily nežádoucí účinky.



To vedlo k malému počtu studií a upuštění od této udržovací léčby (Adam a kol. 2005b, Hájek a kol. 2009, 2012).

## 15.2 Thalidomid

V metaanalýze bylo prokázáno, že thalidomid dosáhl uspokojivého výsledku jen u pacientů s prognosticky příznivým nálezem. Naopak pacienti s prognosticky špatným nálezem, delecí či monosomií chromozomu 13 léčbu thalidomidem tolerovali dobře, bohužel bez lékařského přínosu. Jen 1/3 nemocných toleruje tento lék déle než rok a nejdůležitějším bodem je v dnešní době existence méně toxických látek než je thalidomid. Je doporučován jako součást intenzivních krátkodobých úprav léčby (Hájek a kol. 2012).

## 15.3 Bortezomib

Bortezomib se projevil v několika studiích, jako dobře snášený lék s nízkým počtem vzniklých neuropatií. Podání 1,3 mg/m<sup>2</sup> každý druhý týden po dobu dvou let bylo hodnoceno po autologní transplantaci s pozitivním výsledkem na rozdíl od thalidomidu. Přesto se bortezomib více uplatnil v 1. relapsu onemocnění a pro primoléčbu (Hájek a kol. 2012).

## 15.4 Lenalidomid

Lenalidomid má dvě důležité vlastnosti na udržení remise nemoci. Protinádorový, který snižuje nádorové buňky a imunomodulační účinek, který může nádor udržet v remisi po delší dobu. Prozatím je to nejúčinnější léčba v udržovací a konsolidační léčbě u nově diagnostikovaných pacientů. Užívá se 10 mg/den většinou do relapsu nebo progresse nemoci (Hájek a kol. 2012).

## 16 Nové léky

### 16.1 Imunomodulační látky

Mezi imunomodulační látky (IMIDs) patří thalidomid a jeho strukturální a funkční analogy, které mají výrazně vyšší imunomodulační aktivitu, lepší bezpečnostní a toxický profil. Tyto látky inhibují angiogenezi a přímo indukují u myelomových buněk apoptózu nebo zastavení jejich růstu v G<sub>1</sub> fázi, znesnadňují vazbu myelomových buněk na stromální buňky kostní dřeně, potlačují aberantní expresi širokého spektra cytokinů buňkami nádorového mikroprostředí (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, GM-CSF), stimuluji expanzi NK buněk a jejich aktivitu proti myelomovým buňkám a další (Klener jr. a Klener 2013, Špička a kol. 2005).

#### 16.1.1 Thalidomid

Léčba thalidomidem je jedním ze způsobů léčby mnohočetného myelomu. V roce 1957 byl thalidomid představen jako volně prodejné sedativum a lék proti ranním nevolnostem u těhotných. Hned byl hojně využíván v Británii, Kanadě, Austrálii a na Novém Zélandu, ale až do roku 1961, kdy německý lékař a genetik W. Lenz prokázal negativní teratogenní účinky (způsobující vznik těžkých vrozených vad). Postupně ve všech zemích byl přípravek stažen z trhu. To už bylo postiženo okolo 10 000 narozených dětí (Lüllmann a kol. 2004). Proto v současnosti lék nesmí užívat ženy těhotné, ženy, které by mohly otěhotnět, nebo muži, jejichž partnerka by mohla otěhotnět. Fertilní ženy se musí podrobit těhotenskému testu každý týden během 1. měsíce užívání thalidomidu a poté každé 4. týdny. Muži při pohlavním styku musí používat prezervativ během a i po 4 týdny po užívání thalidomidu. V dalších letech se lék využíval pro léčbu *erythema nodosum leprosum* (kožní zánět u nemocných leprou), později zkoumali efekt u dalších nemocí například u Behcetova syndromu, reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a virus lidské imunodeficiency spojené s aftózní ulcerací. Mimo negativních účinků, jsou prokázány prospěšné účinky, jako je zpomalování či zastavení novotvorby cév (angiogeneze). V současnosti je v České Republice program (SLP) na bezpečnost užívání léků a thalidomid mohou předepisovat jen lékaři 6 referenčních center (Kyle a Rajkumar 2008, CMG 2005a, SÚKL 2014 Thalidomide).

Thalidomid je derivát kyseliny glutamové a je základním lékem skupiny IMiD. Je používán na pacienty s nově diagnostikovaným MM, pacienty, kteří nereagují na jinou léčbu a pro ty, kterým se nemoc vrátila po remisi. Dříve byl považován za nejvýznamnější faktor angiogeneze. Nyní má thalidomid celou škálu účinků: inhibice TNF- $\alpha$ , stimulace proliferace především NK buněk, tvorby IL-2 a INF- $\gamma$ , zvýšení indukce apoptózy u myelomových buněk rezistentních na melfalan, doxorubicin nebo dexamethason. Další výhodou je, že nepůsobí myelotoxicky a může být tak podán nemocným, u kterých by chemoterapie vedla k riziku infekčních či krvácivých komplikací (Klener jr. a Klener 2013, Špička a kol. 2005).

Nevýhodou je velké množství negativních vedlejších účinků, které mohou vést k přerušení léčby. Nejběžnější jsou: pocit ospalosti a vyčerpanosti, periferní neuropatie (brnění/necitlivost v končetinách), závratě, obštipace, vyrážka, leukopenie ( $\downarrow$  počet bílých krvinek).

Výsledky léčby jsou u většiny pacientů vidět v průměru za 3 měsíce. Poté co je dosaženo léčebné odpovědi, lékař rozhodne, zda v léčbě pokračovat, nebo zahájit léčbu udržovací, například i po konvenční či transplantační léčbě. Obvyklá dávka thalidomidu je 100 – 200 mg/den a je podáván ve formě tablet. Léčebná odpověď se dostaví u 30 % pacientů relabujících nebo primárně rezistentních forem MM se dosáhlo léčebné odpovědi, u 50 – 70 % pacientů, pokud byl thalidomid podán v kombinaci s dexamethasonem a 55 – 76 % pokud pacientovi byly přidány i alkylační látky (CMG 2005a, Ščudla a kol. 2009).

### **16.1.2 Lenalidomid (Revlimid)**

Lenalidomid je imunomodulační lék podobný thalidomidu, ale je bezpečnější a má silnější protinádorový i imunomodulační účinek. Lenalidomid se používá i na léčbu anémií závislou na transfúzích u nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS), kteří mají střední – nízké riziko spojené s delecí 5q. V ČR je podáván od roku 2008 a v současnosti se využívá spolu s dexamethasonem (léčba Len/Dex) pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí terapii.

Ve studii III. fáze se lenalidomid zkoumal u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem v udržovací léčbě po autologní transplantaci kostní dřeně nebo u pacientů bez transplantace, ale pouze u těch, kde nedošlo k přerušení léčby (Mnohočetný myelom 2010).

Lenalidomid dokáže rychle snížit masu nádorové tkáně a zajistit dlouhodobé zvládnutí nemoci. Zlepšuje buněčnou imunitu, má schopnost aktivovat NK buňky, dendritické buňky a zvyšuje sekreci IL-2, IFN- $\gamma$ . Ovlivňuje produkci cytokinů a růstových buněk, jako jsou IL-6, TNF- $\alpha$  a vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Bylo prokázáno, že lenalidomid inhibuje angiogenezi.

Na začátku léčby je doporučená denní dávka 25 mg perorálně, v průběhu 21 dní v 28 denním cyklu. Postupně se dávka může snižovat až na 5 mg/den (SÚKL 2014 Revlimid). Lenalidomid je nejlépe tolerovaný u nemocných MM, proto se také zkouší v rámci udržovací léčby. Nejčastější nežádoucí účinky jsou trombocytopenie a neutropenie, která zvyšuje riziko vzniku závažných infekčních komplikací. Zvýšené riziko toxických účinků léku se vyskytuje u lidí s renální insuficiencí a je tedy nezbytné, aby se tito pacienti podrobili častějším kontrolám krevního obrazu.

Mohou se očekávat i teratogenní účinky jako u thalidomidu, proto i pro lenalidomid platí stejná upozornění pro těhotné a fertlní ženy (CMG 2002). Léčba se nesmí zahájit, pokud má pacient následující hodnoty neutrofilů a trombocytů (Tab. VI).

Tab. VI: Hodnoty neutrofilů a trombocytů pacientů, u nichž se nesmí podávat lenalidomid (SÚKL 2014 Revlimid).

Absolutní počet neutrofilů	$<1,0 \times 10^9 \text{ l}$
Počet trombocytů	$<75 \times 10^9 \text{ l}$
Trombocyty v závislosti na infiltraci kostní dřeně plasmatickými buňkami	$<30 \times 10^9 \text{ l}$

V monoterapii lenalidomid je středně účinný, v kombinaci s dexamethasonem je v protinádorové léčbě silnější. V kombinaci prodloužil medián času do progresu nemoci a celkové přežívání. Pokud u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM byla léčba Len/Dex zahájena již v 1. relapsu, měli celkově vyšší podíl odpovědi na léčbu, delší medián do progresu, přežití bez progresu a celkové přežívání (Mnohočetný myelom 2010).

### **16.1.3 Pomalidomid (Pomalyst, Imnovid)**

Pomalidomid je derivát thalidomidu s několikanásobně lepšími imunomodulačními, antiangiogenními a antiproliferačními účinky. V USA byl pomalidomid schválen na léčbu rekurentního mnohočetného myelomu, pokud pacienti absolvovali alespoň 2 předchozí terapie, včetně bortezomibu a lenalidomidu a při poslední terapii vykazovali progresi nemoci. Studie prokázala, že účinný je zejména u pacientů s relapsem a u pacientů, kteří mají zvýšené riziko ledvinových komplikací. V kombinaci dexamethasonem působí na buněčné linie, které jsou rezistentní vůči lenalidomidu (Klener jr. a Klener 2013, The Myeloma Beacon 2014, SÚKL 2014 Imnovid).

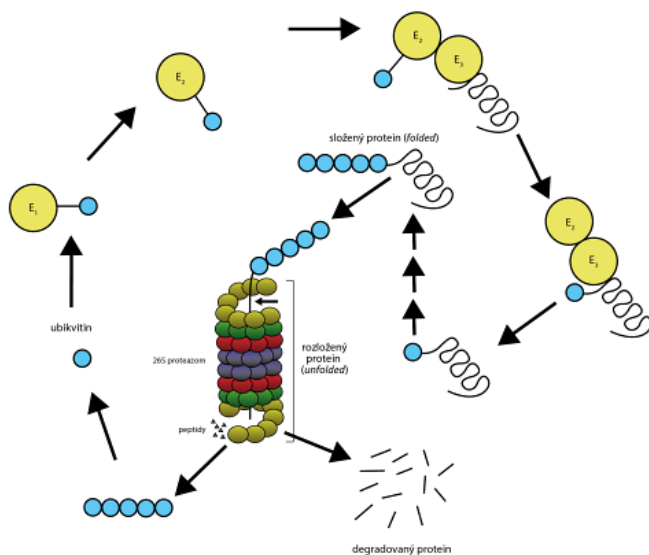
Pomalidomid inhibuje TNF- $\alpha$  a potlačuje produkci IL-1. Má antiresorpční účinky na kostní tkáň blokádou osteoklastů a zabraňuje proliferaci supresorových T-lymfocytů. Užívá se perorálně 1, 2, 3 nebo 4 mg/den po dobu 3 – 4 týdnů (21 tobolek ve 28 denním cyklu). Možné vedlejší účinky: únava, slabost, neutropenie, anémie, trombocytopenie, gastrointestinální účinky (zácpa, nevolnost, průjem), dušnost, změny nálad, hyperglykémie, infekce dýchacích cest. Ženy, které by mohly otěhotnět, nesmí pomalidomid používat pro podobnost s thalidomidem.

Studie US Food and Drug Administration ukázala, že 33 % pacientů léčených kombinací s nízkými dávkami dexamethasonu a 18 % pacientů užívající pouze pomalidomid dosáhli celkového zlepšení a léčebné odpovědi. Celková doba přežití ve skupině s kombinovanou léčbou byla 16,5 měsíce, druhá skupina dosáhla 13,5 měsíce. Pacienti užívající pomalidomid spolu s nízkými dávkami dexamethasonu žili déle než pacienti s vysokými dávkami dexamethasonu (MMRF 2014).

## 16.2 Inhibitory proteasomu

Inhibitory proteasomu byly poprvé identifikovány v 70. letech minulého století doktorem Harrisem a jeho kolegy. Jeho funkci v ATP-dependentní degradaci intracelulárních proteinů zjistili až několik desítek let poté. Proteiny pomocí specifických enzymů (E1, E2, E3) jsou kovalentně konjugovány s polyubikvitinovým řetězcem (polyubikvitinová značka) nebo specifickou sekvencí AMK a následně transportovány do multiproteinového katalytického komplexu, tzv. 26S proteasomu. Nejběžnější proteiny určené k degradaci (Obr. 11) jsou špatně sbalené proteiny nebo s krátkým biologickým poločasem, které mají většinou regulační funkci (Kubiczkova a kol. 2013). „Použití inhibitorů proteasomu (IP) patří v současné době mezi jedny z nejúspěšnějších strategií pro léčbu mnohočetného myelomu (MM), nádorového onemocnění způsobeného maligní transformací B lymfocytů s charakteristickou klonální proliferací a akumulací plasmatických buněk v kostní dřeni. IP jsou zpravidla krátké peptidy, ke kterým je kovalentně připojen farmakofor – skupina atomů, která se váže do katalytických míst proteasomu, a tím zabraňuje jeho správné funkci. Konečným důsledkem inhibice proteasomu v myelomových buňkách je indukce apoptotických drah, překonání rezistence ke konvenční chemoterapii a senzitivace vůči dalším terapeutikům“ (Kubiczková a kol. 2013, s. 12).

Komplexní účinek IP ovlivňuje expresi transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B, pro- a antiapoptické faktory, tvorbu proteinu p53 a indukci proteiny stresové odpovědi ER. Nejdůležitější postup při hledání nových léků byla inhibice proteasomu bortezomibem. To vedlo k vývoji nové generace léků, které se liší svým chemickým složením. Od léčby se očekává zlepšení efektivity léčby, tolerance a zlepšení kvality života pacienta s MM (Kubiczkova 2013).



Obr. 11: Systém degradace proteinů (Klener jr.a Klener 2013).

### 16.2.1 Bortezomib (Velcade)

Je první a také jediný inhibitor proteasomu, který je schválen pro klinickou praxi. Vyroběn byl v první polovině 90. let a do klinických studií byl zařazen roku 1999. Již první klinická studie prokázala velmi slibné výsledky. Bortezomib byl testován s dalšími léky pouze v malém množství, aby se prokázala jeho bezpečnost.

U jedné pacientky však vymizely všechny příznaky MM a u dalších pacientů došlo alespoň k částečné léčebné odpovědi. Výsledky byly natolik dobré, že vedly k urychlenému schválení bortezomibu pro léčbu MM v USA a v roce 2004 i v ČR (Kubiczkova 2013).

V další multicentrické studii byl bortezomib testován u 202 nemocných, kteří byli před tím léčeni alespoň 2 jinými léky. Dávkování,  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , se provádělo dvakrát týdně po dobu 2 týdnů s následnou 10-denní přestávkou. 27 % pacientů dosáhlo kompletní nebo částečné léčebné odpovědi (kompletní = 100 % vymizení paraproteinu a nález  $< 5 \%$  plasmatických buněk v kostní dřeni, částečná = 50 % vymizení paraproteinu).

Pacientům, kteří nereagovali na monoterapii bortezomibu, byl doporučen bortezomib v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu. Tím bylo docíleno zlepšení zdravotního stavu (CMG 2005b).

Loňská francouzská studie porovnávala použití subkutánně (s.c.) oproti intravenóznímu (i.v.). Prokázali, že účinnost léku je stejná nezávisle na typu podání. Naopak četnost nežádoucích projevů byla u nemocných s intravenózním podáním léku vyšší. Jedná se hlavně o potíže gastrointestinální a dýchací. Polyneuropatie se objevila u obou typů aplikace s rozdílem 6 % s.c. vs. 16 % i.v. Podáním bortezomibu je spojeno i s hematologickými nežádoucími účinky, jako jsou: trombocytopenie, anémie, dyspeptické poruchy a periferní neuropatie. Vysoké procento nemocných (60 %) získá na bortezomib primární rezistenci nebo dosáhnou během léčby rezistenci sekundární (Kubiczkova a kol. 2013).

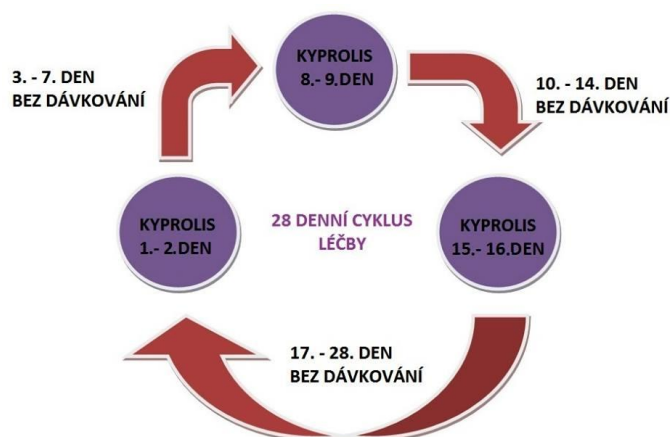
### **16.2.2 Carfilzomib (Kyprolis)**

V červnu 2012 byl carfilzomib schválen pro pacienty s MM, kteří před tím podstoupili léčbu bortezomibem a thalidomidem nebo lenalidomidem, a u nichž došlo ke zhoršení onemocnění během 60 dnů od poslední terapie. Tato věta skrývá i tři důležité podmínky, které musí pacient splňovat, aby mohl být indikován carfilzomib (MMRF 2014).

Carfilzomib patří mezi epoxyketony, je to tetrapeptidický nevratný inhibitor proteasomu. Má odlišný mechanismus inhibice proteasomu a proto je aktivní i u forem myelomu resistantních na bortezomib a imonomodulační látky (Klener jr. a Klener 2013).

Důležité upozornění je především pro pacienty se srdeční poruchou. Hrozí zde zhoršení existujícího onemocnění, nebo zástava srdce. Mezi další závažné nežádoucí účinky patří plicní hypertenze a komplikace, syndrom nádorového rozpadu (TLS), nízký počet trombocytů a poškození plodu. Ale tyto komplikace se vyskytují jen ojediněle. Častější jsou únava, anémie, nevolnost, dušnost, teplota a další. Pacient je povinen nahlásit změnu zdravotního stavu svému ošetřujícímu lékaři. Carfilzomib je podáván intravenózní infuzí 1. a 2. den po dobu 3 týdnů. Poté následuje 12 denní pauza. Jeden cyklus tak obsahuje 28 dní (Obr. 12), (Kyprolis 2013).





Obr. 12: Jeden cyklus podávání carfilzomibu [8].

První klinická studie z roku 2005 prokázala dobrou snášenlivost a klinickou aktivitu. Následné pokračování fáze I. Bylo vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti carfilzomibu v kombinaci lenalidomidu s dexamethasonem. Dobré výsledky (47,6 % případů dosáhlo léčebné odpovědi) byly publikovány v otevřené multicentrické studii, kde byl carfilzomib zkoumán v monoterapii pro relabující/refrakterní MM (Kubiczkova 2013).

V současné době je carfilzomib studován s různými kombinacemi léků. V tabulce na (Tab. VII) je rozdělení pro pacientův typ mnohočetného myelomu a fázi vývoje, ve kterém se daná kombinace nachází.

Tab. VII: Zkoumaná kombinovaná terapie s Kyprolisem (MMRF 2014).

Kyprolis v kombinaci s ...	Typ pacient	Fáze vývoje
Revlimid, nízké dávky dexamethasonu	Nově diagnostikovaných	Fáze II
Klarithromycin (Biaxin <sup>®</sup> ) Revlimid <sup>®</sup> , dexamethason	Nově diagnostikovaných, starší	Fáze II
Melfalan, prednison	Nově diagnostikovaných, starší	Fáze I / II
Cyklofosfamid, dexamethason, Thalomid	Nově diagnostikovaných	Fáze I / II
Revlimid, nízké dávky dexamethasonu	Došlo k relapsu	Fáze I
Doxil <sup>®</sup> (lipozomální doxorubicin)	Relabující / refrakterní	Fáze I / II
Panobinostat	Relabující / refrakterní	Fáze I / II
Revlimid, Zolinza <sup>®</sup> (vorinostat), dexamethason	Relabující / refrakterní	Fáze I / II
ARRY-520	Relabující / refrakterní	Fáze I / II
Pomalyst <sup>®</sup>	Relabující / refrakterní	Fáze I / II

### 16.2.3 Ixazomib (MLN9708)

Ixazomib je analog kyseliny borité a patří do druhé generace inhibitorů proteasomu, protože má lepší vlastnosti než bortezomib. Jako jediný je dostupný v tabletové formě a má lepší penetraci do tkání. Je vhodný pro pacienty v relapsu onemocnění a/nebo s refrakterním myelomem. Výsledky testování na zvířatech ukazují, že ixazomib inhibuje růst myelomových buněk i u těch, kteří jsou odolní vůči bortezomibu a indukuje apoptózu. Při ukončení studie fáze I., která hodnotila monoterapii ixazomibu uvedla že, týdenní dávkování by bylo lépe snášeno než dvakrát týdně. Během II. fáze se díky tomu neobjevily závažné nežádoucí účinky, které jsou známy u léčby bortezomibem (polyneuropatie) a začal se hodnotit vztah mezi ixazomibem a jinými kombinacemi léků. Mezi nejběžnější komplikace řadíme nízký počet neutrofilů, krevních destiček a gastrointestinální potíže. Specialisté z Dana-Farber Cancer Institute prezentovali v prosinci 2013 výsledky účinnosti a snášenlivosti kombinace ixazomibu+lenalidomidu+dexamethasonu. 93 % pacientů mělo alespoň částečnou odpověď (MMRF 2014, Kubiczkova 2013). V současnosti je testování ve fázi III. Ve dvou mezinárodních klinických studiích:

- S relabujícím a/nebo refrakterní MM.
- U pacientů s nově diagnostikovaným MM.

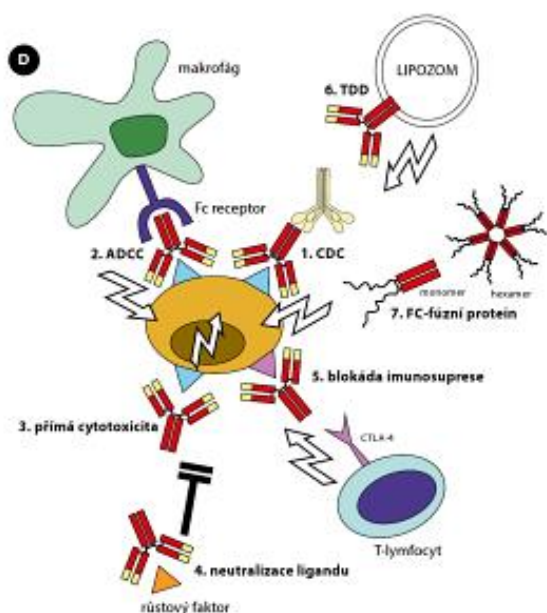
### 16.2.4 Marizomib

Marizomib patří do skupiny salinosporamidů, prvně izolovaných z mořské bakterie *Salinospora tropica* roku 2003. V I. fázi testování se marizomib (bicyklo  $\gamma$ -laktam- $\beta$ -lakton), projevil jako aktivní proti myelomovým buňkám, které jsou odolné vůči bortezomibu, lenalidomidu a thalidomidu (Klener jr. a Klener 2013). V kombinaci s bortezomibem by umožnilo použít takovou koncentraci léků, která by nepůsobila toxicky a naopak zlepšila antimyelomový účinek (Kubiczkova 2013).

V současné době je testován a probíhá nábor pacientů s relabujícím nebo refrakterním myelomem. Zatím studie prokazují, že je obecně dobře snášen a zobrazuje klinickou účinnost a léčebnou odpověď. Mezi nejčastější vedlejší účinky pacienti uvádí únavu, nevolnost, nespavost, průjem, zácpu a bolesti hlavy. Nikoliv však polyneropatii (MMRF 2014, Kubiczkova 2013).

### 16.3 Monoklonální látky

Monoklonální protilátky (MoAb) jsou tvořené klonem B-lymfocytů, proto vykazují stejnou specifitu. Navazují epitopy specifických povrchových nádorových antigenů nebo rozpustných proteinů. Staly se v posledním desetiletí významnými léčebnými prostředky, především k diagnostickým účelům. Nová technologie umožňuje vývoj a výrobu velkého množství monoklonálních protilátek. Přesto na začátku roku 2013 bylo v EU a USA schváleno pouze 36 terapeutických monoklonálních protilátek (TMA). Z nich je 21/30 humanizovaných (koncovka–*zumab*) nebo lidských (*-mumab*), 6/30 chimérických (*-ximab*) a 3/30 myších (*-momab*). Struktura TMA obsahuje dva stejné Fab fragmenty, které zprostředkují vazbu s nádorovým antigenem. Zatímco fragment Fc slouží k vazbě a k aktivaci buněk imunitního systému (mechanismus ADCC). Touto vazbou TMA navede buňky imunitního systému (makrofágy, T-lymfocyty, NK-buňky) k nádorové buňce, čímž se tak zvýší fagocytóza a/nebo dojde k indukci apoptózy nádorových buněk cytotoxickými látkami nebo sekretovanými z cytotoxických T-lymfocytů a NK-buněk. Na obrázku 13 je zobrazeno několik mechanismů protinádorového účinku monoklonálních protilátek. V léčbě mnohočetného myelomu jde o novinku, která se testuje. Zatím žádná terapeutická monoklonální protilátka nebyla registrována (Klener jr. a Klener 2013).



Obr. 13: Mechanismus účinku monoklonální protilátky (Klener jr. a Klener 2013):

Agenda:

1. Komplement-dependent cytotoxicity (CDC)
2. Antipody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
3. Přímá cytotoxicita
4. Neutralizace ligandu
5. Blokáda imunosuprese
6. Targeted drug delivery (TDD)
7. FC-fúzní protein

### 16.3.1 Elotuzumab (dříve známý jako HuLuc63)

Je vytvořený Ig G<sub>1</sub> proti CS1 povrchovému glykoproteinu, který byl nedávno využit pro cíleně zaměřenou léčbu MM. Indikuje smrt myelomovým buňkám i u těch, které jsou rezistentní vůči jiným terapiím. Podává se ve formě intravenózních infuzí jako součást kombinovaných režimů. Vykazuje slibný protinádorový synergismus. V současné době je elotuzumab v rámci hodnocení ve fázi III. Testuje se u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním MM a u nově diagnostikovaných (dosud neléčených) pacientů v kombinaci s lenalidomidem a nízkými dávkami dexamethasonu.

Současně probíhají další studie s jinými kombinacemi, které se nacházející v jiných fázích testování. Mezi vedlejší účinky patří nauzea, závratě, bolest hlavy, teplota. Tyto reakce se dají snížit při podání léků před zahájením léčby.

Obecně lze říci, že je elotuzumab dobře tolerován a předběžně vykazuje velké procento léčebných odpovědí (MMRF 2014, Klener jr. a Klener 2013).

### **16.3.2 Siltuximab**

Siltuximab je neutralizační protilátka proti IL6, která hraje důležitou roli v rezistenci k apoptóze indukované kortikosteroidy. Dřívější studie hodnotily efekt léčby v kombinaci s dexamethasonem nebo monoterapii siltuximabem. Podmínkou byly dvě předchozí terapie, z nichž jedna musela být na základě bortezomibu (Kubiczkova 2013).

## **16.4 Cytostatika**

Cytostatika inhibují růst tkání s vysokou proliferační rychlostí, ale i tkáně okolní, zdravé. Způsobují tak nežádoucí úbytek kostní dřeně, poškození sliznic trávicího ústrojí a vypadávání vlasů. U většiny pacientů se předpokládá zpomalení progresu nemoci, než jeho vyléčení (Lüllmann a kol. 2004).

### **16.4.1 Bendamustin (Ribomustin, Treanda)**

Bendamustin je duální alkylační činidlo s /antimetabolickou aktivitou vyrobené v Německu v roce 1963. Až od roku 1990 se používal výhradně v Německu. Za hranice se dostal v roce 2008, kdy byl v USA schválen na léčbu CLL a B-NHL.

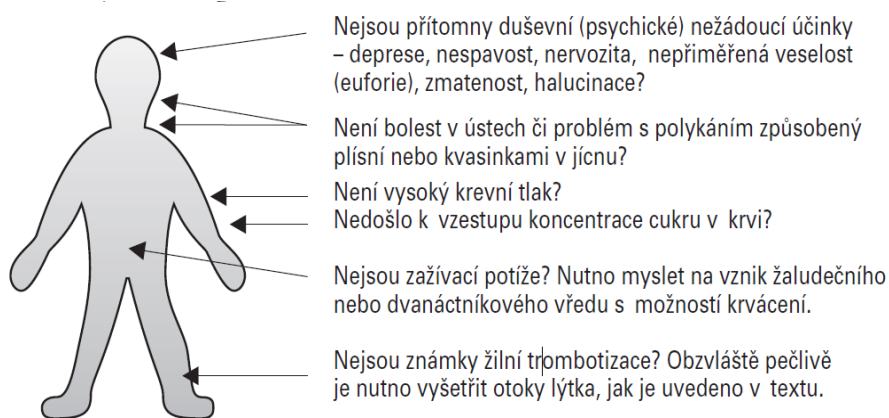
Bendamustin se používá v primoléčbě pro pacienty starších 65 let, kteří nejsou vhodní pro autologní transplantaci a kteří trpí neuropatií, což vylučuje podání thalidomidu nebo bortezomibu. Používá se v kombinaci s prednisonem místo alkeranu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. Optimální dávka není stanovena, ale lze dávkovat 120-150 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu 1. a 2. den po dobu 4 týdnů. Ve studii byly porovnány kombinace léků, bendamustin + prednison (BP) vs. melfalan + prednison (MP).

Kombinace BP prokazatelně prodloužila medián přežití bez progresu. Průměrný rozdíl mezi BP a MP v celkovém přežití, již nebyl tak velký, pouze 2 měsíce (Hájek a kol. 2012, SÚKL 2014 Bendamustine).

## 16.5 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou hormony s pleiotropním účinkem, ovlivňující intermediární metabolismus, krevetvorbu, muskuloskeletální a kardiovaskulární systém, imunitu, CNS a další. Mají výrazný protizánětlivý účinek a mohou být použity samostatně nebo v kombinaci s cytostatiky. Omezuje syntézu nukleonových kyselin (NK) a indukuje apoptózu. Podání glukokortikoidů zabraňuje vzniku plicní fibrózy po některých cytostatikách a po radioterapii, omezuje anémii a zvyšuje počet polymorfonukleárů v periferní krvi, navozuje mírnou euforii a stimuluje chuť k jídlu (Klener jr. a Klener 2013).

Většina léčiv dráždí žaludek, proto je dobré užívat léky během jídla a zapít dostatečným množstvím tekutin. Mohou zvyšovat glykémii a krevní tlak, proto je dobré tyto údaje pečlivě hlídat. Nejdůležitější nežádoucí účinky, které by měl lékař vždy u pacienta potvrdit či vyvrátit jsou na obrázku 14 (Adam a kol. 2002).



Obr. 14: Nežádoucí účinky po užívání glukokortikoidů (Adam a kol. 2002).

### **16.5.1 Prednison**

Prednison byl vyroben Arthurem Nobilem na začátku roku 1950. O 5 let později, začali doktoři pacientům hojně předepisovat prednison, aby minimalizovali alergické reakce. Později se využíval při léčbě leukémií.

Prednison tlumí zánět, působí proti alergickým jevům, snižuje normální i chorobně zvýšenou činnost systému nutného pro obranyschopnost organismu. Je využíván při léčení alergických onemocněních, astmatu, Crohnovy nemoci, ulcerativní kolitidy, revmatické artritidy, různá onemocnění ledvin a dalších (Drugs 2014).

Může být použit perorálně nebo intramuskulární injekcí. Dávkování záleží na zdravotním stavu pacienta a na posouzení lékaře. Mezní hodnoty zpočátku bývají 5 – 60 mg/den, může být i v několika rozdělených dávkách za den. Dávku může lékař upravit podle potřeby. Během léčby jsou doporučené potraviny s vyšším obsahem draslíku. Naopak se musí omezit solení, slunění, fyzická námaha, prochladnutí a pobyt v místech se zvýšeným rizikem nakažení infekcí (The Myeloma Beacon 2014). Některé nežádoucí účinky se mohou objevit po prvních dávkách prednisonu, ale mohou i samy vymizet. Patří sem: zvýšená chuť k jídlu, agrese, úzkost, rozmazané vidění, závratě, bolest hlavy, změny nálad, nervozita, otoky na prstech, zhoršené dýchání, přibírání na váze, poruchy srdečního rytmu (Drugs 2014).

### **16.5.2 Dexamethason**

**(Decadron, Dexason, Diodex, Hexadrol, Maxidex)**

Dexamethason byl a je využíván pro velké spektrum léčby. Využívá se v léčbě některých leukémií, lymfomů, pomáhá v léčbě alergických reakcí na některé léky a astmatu, k léčbě artritidy, ke zvyšování chuti k jídlu, ke snížení otoků (hlavně v oblastech mozku, páteře a kostí) a vápníku v krvi. Stejně jako má široké využití, má stejně široké formy, ve kterých se vyskytuje: injekce, tablety, oční roztoky, nosní spreje, masti, spreje a gely. Na léčbu MM se využívají injekce a tablety. Tento syntetický steroidní hormon je většinou podáván v kombinaci s jinými léky (dříve s vincristinem, adriamycinem, které tvořily „zlatý standard“ VAD). V některých případech je dexamethason podáván samostatně, což může někdy vést až k remisi onemocnění (CMG 2008, Cancer.Net 2014).

Stejně jako prednison tak i dexamethason snižuje hladinu cytokinů, má protizánětlivé účinky, reguluje reakce imunitního systému a dokáže přivodit apoptózu myelomovým buňkám. U dexamethasonu se liší i dávkování. Pokud je podáván spolu s thalidomidem, lenalidomidem nebo bortezomibem, bývá nejčastější dávka 40 mg/den po různě dlouhou dobu i v relapsu onemocnění. Obvykle po 4 dny užívat/4 dny neužívat po celkovou dobu 2 týdnů, nebo se využívá tzv. „nízké dávkování“ podle studie ECOG, kdy pacientovi je podána dávka menší 40 mg za týden. Podle studie je pak léčba účinnější s delší dobou přežití po roce užívání (CMG 2008).

Nežádoucí účinky závisí na dávce a délce užívání dexamethasonu, ale po skončení léčby by měly všechny ustupovat až vymizet. Obvyklé je zvýšené riziko výskytu infekčních nemocí, zvýšená chuť k jídlu, poruchy spánku, žaludeční nevolnost, zpomalení hojení ran, změny nálad, otoky, vymizení menstruačního cyklu a dalších (Cancer.Net 2014, CMG 2008).

Jinou možností je velmi podobný lék dexamethasonu v monoterapii MM methylprednisolon, který je dávkován v rozmezí 1000 – 1500 mg/den (Hájek a kol. 2012)



## 17 Výsledky léčby

U mladších pacientů (< 65 let) v dobrém celkovém stavu lze zahájit agresivní léčbu pro zrychlení navození remise. Pro pacienty s vyšším věkem, nebo zdravotními komplikacemi, kteří nemohou dostat autologní transplantaci, je doporučena plná dávka nových léků. U pacientů s věkem nad 75 let nebo s komorbiditami, se doporučuje dávka redukována. Standardní režim je na základě dvou-tří kombinací léků. Poté je většinou provedena ATKD. Pacienti s alespoň velmi dobrou parciální remisí jsou dále pozorováni, nebo se zahájí konsolidační léčba. U pacientů, kteří nedosáhli požadované léčebné odpovědi, se provede další transplantace nebo zahájí agresivnější konsolidační léčba (Špička a Straub 2013).

U nemocných, u kterých nebyla vhodná transplantace, je považována za nejlepší volbu kombinace melfalan + prednison + bortezomib (VMP).

Medián přežití se postupně zvyšuje s vývojem a kombinací použitých léčiv. Medián přežití v jednotlivých obdobích od roku 1978 v Tab. VIII.

Tab. VIII: Průměrné přežití (v procentech) v jednotlivých obdobích.

přežití (čas)	Rok diagnózy																				→
	1975- 1979	1980- 1984	1985- 1989	1990- 1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009		
1 rok	68	69,5	72,3	71,9	73,9	70,6	74,3	74,8	73,5	72,4	72,5	73,4	77,1	74,5	75,8	73,8	76,6	77,1	81,4	80,7	
2 roky	52,1	54,5	57,6	57,4	58,8	57,6	60,5	62,2	59,6	59,9	59,5	62,7	64,9	66,0	64,3	65,9	65,9	67,7	71,5		
3 roky	39,6	42,9	45,2	46,2	47,9	44,9	48,6	50,9	47,7	50,0	49,2	53,2	55,7	58,1	56,7	57,6	56,8	60,0			
4 roky	31,5	34,2	35,7	36,9	40,1	38,2	38,7	39,6	38,6	41,3	43,7	46,5	47,6	50,2	49,8	50,4	49,1				
5 let	25,2	26,9	27,4	29,8	33,4	31,8	31,3	33,9	31,0	34,4	37,1	39,5	41,9	44,7	45,5	45,1					
6 let	20,1	21,0	22,1	24,5	28,3	27,1	26,4	29,5	26,8	29,2	32,3	34,8	37,3	39,1	40,4						
7 let	16,2	16,7	17,5	20,4	23,7	23,7	22,5	24,1	23,1	25,3	28,8	31,1	32,8	34,5							
8 let	13,6	13,4	14,9	17,3	20,4	21,4	19,8	21,9	19,7	22,6	25,2	27,9	29,5								
9 let	11,5	11,2	11,9	15,3	18,3	19,5	17,1	19,1	17,9	20,4	22,6	24,9									
10 let	9,9	9,7	10,4	13,6	17,2	17,2	15,5	17,5	15,9	19,3	20,6										
11 let	8,8	8,7	9,1	12,6	15,6	15,6	14,3	16,3	13,6	18,3											
12 let	7,8	7,7	8,3	11,0	14,3	14,9	13,0	14,4	13,1												
13 let	6,7	6,6	7,6	10,2	13,6	13,3	11,8	13,5													
14 let	6,1	6,1	6,9	9,4	12,3	12,6	11,1														
15 let	5,3	5,7	6,1	9,1	11,9	11,5															
16 let	4,9	5,2	5,7	8,5	10,7																
17 let	4,6	4,7	5,4	8,0																	
18 let	4,1	4,3	5,1																		
19 let	3,9	3,8	4,9																		
20 let	3,4	3,5	4,7																		

Kombinace léků se volí podle stavu pacienta, věku a stádia nemoci (Tab. IX).

Tab. IX: Medián přežití v závislosti na stádiu MM.

<b>Stádia MM podle ISS</b>	<b>Medián přežití</b>
<b>I. Stádium</b>	<b>62 měsíců</b>
<b>II. Stádium</b>	<b>44 měsíců</b>
<b>III. Stádium</b>	<b>29 měsíců</b>

## 18 Diskuze

Od prvního zdokumentovaného případu v roce 1844 se léčba mnohočetného myelomu několikrát změnila. V mé práci jsem zmínila léky, které se jakkoliv významně zapsaly do historie léčiv u MM.

Na mnohočetný myelom není lék, který by lékař mohl pacientovi předepsat a tím ho vyléčit. Existuje však kombinace léčiv, které mohou pacientovi navodit kompletní remisi po několik let. K zajištění nejlepšího léčebného režimu musí pacient projít vstupním vyšetřením. Poté doktor rozhodne, jakou kombinaci léčiv zvolit. V současnosti se v České Republice osvědčila kombinace chemoterapie a tzv. nových léků-thalidomid a pro relaps bortezomib a lenalidomid. Součástí léčby často bývá i autologní transplantace, jelikož u transplantovaných pacientů vzrostla pravděpodobnost přežití i doba do relapsu o 20 – 40 %. Především u mladých pacientů vede kombinace imunomodulačních látek spolu s inhibitory proteasomu k téměř 100 % terapeutické odpovědi ještě před transplantací krvetvorných buněk (Špička a Straub 2013).

V současné době je „být zdravý“ k nezaplacení. Rok léčení vypočítali lékaři na 170 000 Kč. Naštěstí pro pacienta probíhá léčba ambulantně, výjimku tvoří transplantace hemopoetických buněk.

Moderní léčba slibuje vyléčení pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a i nadále probíhá několik dalších testování netoxické léčby. Novinkou je i tzv. viroterapie, která se testuje v Mayo Clinic v USA. Jedná se o intravenózní dávku viru spalniček (MV-NIS), která je toxická pro plasmatické buňky myelomu a snižuje Bence-Jonesovu bílkovinu. Při testování u dvou pacientů s MM, kteří nereagovali na žádnou jinou léčbu, byla zahájena viroterapie. Pacienti dosáhli remise, která byla prodloužena o 6 měsíců (Nellis a kol. 2014).

Desetiletého přežití se dnes dožívá již 20 % pacientů díky novým kombinacím léků. Aby nemocný mohl být zahrnut k pacientům s možným vyléčením, je nejdůležitější včasný záchyt nemoci. U lidí s renálním selháním, nevratnými patologickými frakturami, nebo dokonce kompresí míchy, je většinou pozdě. Podle doktora Strauba má praktický lékař možnost setkat se s mnohočetným myelomem v průměru třikrát za svůj profesní život (Medical tribune 2011).

## 19 Závěr

Pacienti s mnohočetným myelomem mají v dnešní době mnohem lepší vyhlídky na uzdravení než před několika málo lety. Za poslední desetiletí se vyvinuly nové léky, které dokážou vyvolat lepší léčebnou odpověď. Vedlejší účinky těchto léků jsou minimalizované, nebo jsou potlačeny jinými léčebnými prostředky. V současnosti se testují nové léky, které mají vyšší účinek a menší toxicitu. Jedná se o inhibitory proteasomu – carfilzomib a ixazomib, z imunomodulačních látek je to pomalidomid a monoklonální látky – elotuzumab.

Hlavně díky organizacím, skupinám odborníků, farmaceutickým firmám a dalším, je možné dozvědět se více o této nemoci a pacienti mohou tak dostat takovou léčbu, která bude odpovídat stádiu nemoci a jejich celkovému stavu.

## 20 Seznam literatury

ADAM, Zdeněk a kol. *Terapie mnohočetného myelomu*. Vyd. 1. V Brně: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, 1993, 254 s. Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae, 111. ISBN 80-210-0831-8.

ADAM, Zdeněk, Roman HÁJEK, Jiří MAYER, Vlastimil ŠČUDLA, Jiří VORLÍČEK a kol. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 1999, 370 s. ISBN 80-210-2034-2.

ADAM, Zdeněk, Pavel ŠEVČÍK, Miroslav TOMÍŠKA a Jiří VORLÍČEK. *Farmakologická léčba chronické bolesti a patologických osteolytických procesů*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2000, 50 s. ISBN 80-210-2424-0.

ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a kol. *Hematologie II: Přehled maligních hematologických nemocí*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001, s. 461-502. ISBN 80-247-0116-2.

ADAM, Zdeněk a kol. *Mnohočetný myelom: informace pro pacienty a jejich blízké* [online]. 2., přeprac. a dopl. vyd. Brno: Masarykova univerzita v Brně pro Českou myelomovou skupinu, nadační fond, 2002, 73 s. [cit. 2014-08-10]. ISBN 80-210-2859-9.

ADAM, Zdeněk a kol. *Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: Doporučení České myelové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu* [online]. 2003, 49 s. [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--guidelines>

ADAM, Zdeněk, Martin MISTRÍK, Pavel ŠEVČÍK, Jiří VORLÍČEK a kol. *Kostní nádorová choroba*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, s. 113-122. ISBN 8024713578.

ADAM, Zdeněk a kol. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuze a hematologie: dnes*. 2005, roč. 11, č. 1.

ADAM, Zdeněk a kol. Mnohočetný myelom - zlepšování diagnostiky a léčby v průběhu posledních 20 let. *Postgraduální medicína* [online]. 2007, č. 3 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/mnohocetny-myelom-zlepsovani-diagnostiky-a-lecby-v-prubehu-posle-295152>

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ, Jiří VORLÍČEK a kol. *Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2008, s. 209-239. ISBN 9788024725024.

*Arnika: Databáze chemických látek* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://arnika.org/chemicke-latky>

CMG: *Česká myelomová skupina* [online]. [2002] [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://www.myeloma.cz>

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA. *Léčba thalidomidem: Základní informace pro nemocné* [online]. 2005a [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz)

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA. *Léčba Velcade: Základní informace pro nemocné* [online]. 2005b [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz)

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA. *Dexametazon a jiné steroidy: Základní informace pro nemocné* [online]. 2008 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz)

ČEŠKA, Richard a kol. *Interna*. 1. vyd. Praha: Triton, 2010, s. 318-578. ISBN 978-807-3876-296.

FRIEDMANN, Bedřich a Jaroslav VAŇÁSEK. *Hematologie v praxi*. Praha: Galén, 1994, s. 222-232. ISBN 80-85824-05-1.

HÁJEK, Roman a kol. Souhrn doporučení 2009: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie: dnes*. 2009, č. 2.

HÁJEK, Roman a kol. Souhrn doporučení 2012: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie: dnes*. 2012, roč. 18, č. 1.

HORTON, John a George J HILL. *Klinická onkologie*. Praha: Avicenum, 1982, s. 697-704.

KLENER, Pavel a kol. *Vnitřní lékařství*. 1. vyd. Praha: Univerzita Karlova - Vydavatelství Karolinum, 1995, s. 114-115. ISBN 80-718-4046-7.

KLENER, Pavel jr. a Pavel KLENER. *Principy systémové protinádorové léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2013, 198 s. ISBN 978-802-4741-710.

KUBICZKOVA, Lenka a kol. Inhibitory proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu. *Klinická onkologie*. 2013, roč. 26, č. 1, s. 11-18.

KYLE, Robert A. a S. Vincent RAJKUMAR. Ash 50th Anniversary Review: Multiple myeloma. *Blood journal* [online]. 2008, roč. 111, č. 6 [cit. 2014-11-16]. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/111/6/2962.full.pdf>

*Kyprolis* [online]. 2013 [cit. 2014-09-17]. Dostupné z: <http://www.kyprolis.com>

LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie: překlad 15., zcela přepracovaného vydání*. Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.

MAYER, Jiří a Jiří VORLÍČEK. *Vysokodávkovaná protinádorová chemoterapie s transplantací krevetvorných buněk: informace pro nemocné*. Brno: Masarykova univerzita, 1997, 25 s. ISBN 80-210-1573-X.

MLČOCH, Zbyněk. Mnohočetný myelom - příznaky, léčba, komplikace, definice. *Mudr. Zbyněk Mlčoch* [online]. 2008 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/mnohocetny-myelom-priznaky-lecba-komplikace-definice>

Mnohočetný myelom. *Lab Tests Online* [online]. 24. 10. 2010 [cit. 2014-11-13]. Dostupné z: [http://www.labtestsonline.cz/condition/Condition\\_MultipleMyeloma.html?idx=1](http://www.labtestsonline.cz/condition/Condition_MultipleMyeloma.html?idx=1)

Multiple Myeloma. *Cancer.Net* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma>

*MULTIPLE MYELOMA RESEARCH FOUNDATION: This is how cures are found.* [online]. 2013 [cit. 2014-09-15]. Dostupné z: <http://www.themmr.org>

NELLIS, Bob. Mayo Clinic First to Show Virotherapy is Promising Against Multiple Myeloma (pkg). *Mayo Clinic News Network* [online]. 2014 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-first-to-show-virotherapy-is-promising-against-multiple-myeloma/>

O mnohočetném myelomu. ADAM, Zdeněk a kol. *Linkos* [online]. 2006 [cit. 2014-08-10]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/myelom-c90/o-mnohocetne-myelomu/>

SÚKL. *O léčích: Příbalový leták Bendamustin* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data\[search\\_for\]=BENDAMUSTINE+HELM+2%2C5+MG%2FML+PRÁŠEK+PRO+KONCENTRÁT+PRO+INFUZNÍ+ROZTOK&search=1](http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=BENDAMUSTINE+HELM+2%2C5+MG%2FML+PRÁŠEK+PRO+KONCENTRÁT+PRO+INFUZNÍ+ROZTOK&search=1)

SÚKL. *O léčích: Příbalový leták Imnovid* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data\[search\\_for\]=Imnovid&search=1](http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=Imnovid&search=1)

SÚKL. *O léčích: Příbalový leták Revlimid* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data\[search\\_for\]=Revlimid&search=1](http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=Revlimid&search=1)

SÚKL. *O léčích: Příbalový leták Thalidomid* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: [http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data\[search\\_for\]=thalidomid&search=1](http://www.olecich.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=thalidomid&search=1)

Prednisone. *Drugs.com: Know more. Be sure.* [online]. 2000-2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.drugs.com/cons/prednisone.html>

ŠČUDLA, Vlastimil. Současné možnosti léčby mnohočetného myelomu. *Remedia*. 2009, č. 6.

ŠÍPEK, Antonín. Mnohočetný myelom. *Gate2Biotech* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/mnohocetny-myelom/>

ŠPIČKA, Ivan a kol. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Vyd. 1. Praha: Galén, 2005, 128 s. ISBN 80-726-2330-3.

ŠPIČKA, Ivan a Jan STRAUB. Mnohočetný myelom. *Postgraduální medicína* [online]. 2013, č. 5 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/mnohocetny-myelom-470644>

ŠTORK, Alois. *Lékařské repetitorium*. Praha: Avicenum, 1982, s. 1388-1389. ISBN 08-001-82.

*The Myeloma Beacon* [online]. 2014 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://www.myelomabeacon.com>

ZIMA, Tomáš. *Laboratorní diagnostika*. 3. vyd. Praha: Galén, 2013, s. 62-65. ISBN 978-802-4614-236.

Zlom u mnohočetného myelomu – vyléčení je reálné. *Medical tribune* [online]. 2011, roč. 7, č. 29 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/25075-zlom-u-mnohocetneho-myelomu-vyleceni-je-realne>



## **Internetové zdroje obrázků**

- [1] – <http://www.gate2biotech.cz/mnohocetny-myelom/>
- [2] – [http://www.wikilite.com/wiki/index.php/Biology\\_of\\_immunoglobulin\\_light\\_chains](http://www.wikilite.com/wiki/index.php/Biology_of_immunoglobulin_light_chains)
- [3] – [http://en.wikipedia.org/wiki/Otto\\_Kahler](http://en.wikipedia.org/wiki/Otto_Kahler)
- [4] – [http://wellcomeimages.org/Samuel\\_Solly](http://wellcomeimages.org/Samuel_Solly)
- [5] – [http://en.wikipedia.org/wiki/Henry\\_Bence\\_Jones](http://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Bence_Jones)
- [6] – <http://www.bloodjournal.org/content/111/6/2962?sso-checked=true>
- [7] – <http://www.myeloma.cz/res/file/2014-mikulov/03-edu-patek-hajek-lecba-mm.pdf>
- [8] – <http://www.kyprolis.com/starting-kyprolis/what-to-expect-when-starting-treatment>