



# Léčba mnohočetného myelomu včera, dnes a zítra – repetitorium pro lékárníky

**Martina Novosadová**

Nemocniční lékárna, Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění způsobené maligní transformací plazmatických buněk. Včasné stanovení diagnózy a nasazení kauzální léčby zlepšuje kvalitu života a dává šanci na víceleté přežití. Základem adekvátní léčby je vždy kombinovaná chemoterapie, spojená u pacientů do 65 let věku i s autologní transplantací kostní dřeně. Článek shrnuje nejobvyklejší příznaky, diagnostiku a léčebné i podpůrné modalitty u nemocných s mnohočetným myelomem. Podává přehled terapeutických možností včetně posledních novinek v léčbě MM.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom, příznaky, diagnostika, léčba.

## Treatment of multiple myeloma yesterday, today and tomorrow – repetition for pharmacists

Multiple myeloma (MM) is a cancer resulting from a malignant transformation of plasma cells. Early diagnosis and causal therapy improves quality of life and increases a chance to multi-year survival. The basis of treatment is always causal combination chemotherapy, in patients under 65 years of age combined with autologous bone marrow transplantation. This article summarizes the most common symptoms, diagnosis, treatment and supportive modality in patients with multiple myeloma. Furthermore, an overview of treatment options, including the latest innovations in the treatment of MM.

**Key words:** multiple myeloma, symptoms, diagnosis, treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Martina Novosadová, Ph.D., [martina.novosadova@fnhk.cz](mailto:martina.novosadova@fnhk.cz)  
Nemocniční lékárna – oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(5e): e25–e37  
Článek přijat redakcí: 12. 4. 2016  
Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2016

Mnohočetný myelom (MM) je heterogenní maligní onemocnění s klonální proliferací plazmatických buněk (plazmocyty) – tj. terminálního vývojového stadia B-lymfocyty. V Mezinárodní klasifikaci nemocí má kód C90.0 (1). Pacienti s MM dnes tvoří asi 1 % pacientů s malignitami a asi 10 % pacientů s hematologickými malignitami. MM je klinicky symptomatické onemocnění. V současnosti je považováno za onemocnění nevyléčitelné, ale léčitelné (2). Tomuto onemocnění prakticky vždy předchází klinicky asymptomatický stav nazývaný monoklonální gamapatie neurčeného významu (MGUS), dnes považovaná za prekancerózu, vyžadující aktivní sledování. Dalším stadiem je asymptomatický myelom, též zvaný indolentní nebo doutnající – smoldering myelom. Zde je riziko progresu v maligní onemocnění v prvních letech od diagnózy již až 10 % ročně (3). Následuje stadium symptomatického MM, refrakterního myelomu až plazmocelulární leukémie. Jde o jedno onemocnění měnící se v čase ve stupních, které na sebe navazují (4). Charakteristiky jednotlivých stadií jsou shrnuty v tabulce 1. Tato revidovaná kritéria a klasifikace jsou definovány v doporučeních International Myeloma Working Group (IMWG), v poslední aktualizaci z roku 2014. Název onemocnění je odvozen podle názvosloví

nádorů, které zavedl Virchow – složenina od názvu tkáně, ze které nádor vyrůstá: myelé (latinsky dřev) a -om je přípona pro nádor a protože v době diagnózy je většinou postižení již na více místech skeletu, odtud název „mnohočetný“.

Maligní myelomové buňky produkují fyzikálně i chemicky homogenní monoklonální imunoglobulin (M-Ig), známý i pod názvem paraprotein. Produkce M-Ig a dalších aktivních cytokinů a útlak proliferace ostatních krevních elementů v kostní dřevě je původcem řady problémů. Klinické příznaky shrnuje akronym CRAB – viz tabulka 2 (5). Bohužel do dnešní doby není znám žádný spolehlivý patologický nebo molekulární marker, který by dokázal určit podskupinu pacientů s MGUS nebo asymptomatickým myelomem, kteří jsou přímo ohroženi rychlou progresí v symptomatický mnohočetný myelom.

MM je onemocněním především staršího věku, nad 40 % pacientů je ve věku 75 let a výše. V České republice je incidence MM udávána na 2,65/100 000 obyvatel, ale v kategorii 75–79 let incidence MM stoupá na 15,57/100 000 obyvatel. Naopak ve věku 20–40 let se toto onemocnění vyskytuje vzácně. Poměr zastoupení mužů a žen mezi pacienty je asi 3:2.

**Tab. 1.** Kategorizace jednotlivých stadií onemocnění

Kategorie	MGUS	Asymptomatický myelom (též zvaný indolentní / doutnající (smoldering) myelom)	Symptomatický myelom
<b>Charakteristiky</b>	M-Ig v séru pod 30 g/l, pod 10 % klonálních plazmocyty v KD, není symptomatika ani orgánové poškození	M-Ig v séru nad 30 g/l, 10–20 % klonálních plazmocyty v KD, není symptomatika ani orgánové poškození	jsou M-Ig v séru i klonální plazmocyty v KD a jsou všechny příznaky CRAB – příznaky orgánového poškození (kosti, ledviny)
<b>Přístup k léčbě</b>	neléčí se, pouze se sleduje	neléčí se, pouze se sleduje	léčí se

*M-Ig = monoklonální imunoglobulin (paraprotein), KD = kostní dřev*

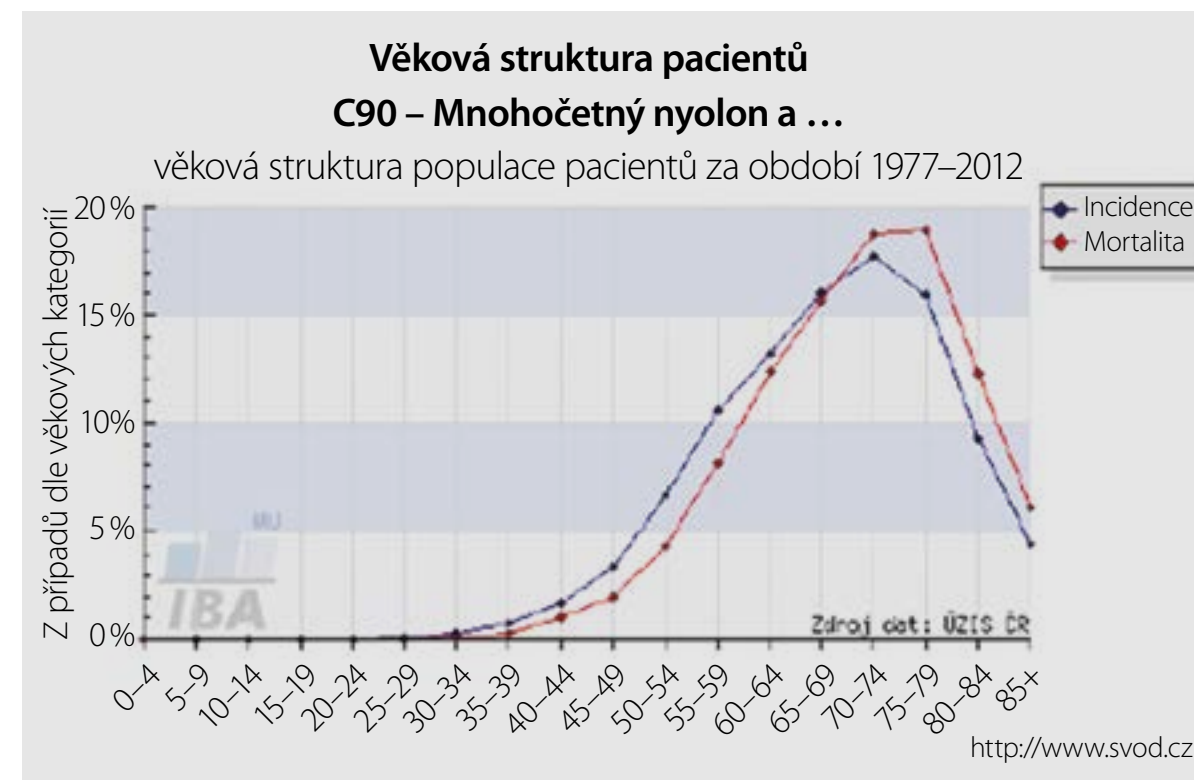
**Tab. 2.** Charakteristické příznaky MM – akronym CRAB

<b>C</b>	hyper <b>C</b> alcemie z osteolytických ložisek kostí	sérová hladina vápníku > 2,75 mmol/l
<b>R</b>	<b>R</b> enální poškození	sérová hladina kreatininu > 177 μmol/l
<b>A</b>	<b>A</b> némie z útlaku kostní dřeně	hladina hemoglobinu < 100 g/l
<b>B</b>	kostní léze (z ang. slova <b>B</b> one)	osteopenie, osteolýza, patologické fraktury

Není zatím znám žádný konkrétní vyvolávající faktor ani možnost prevence tohoto onemocnění (6). Věková struktura pacientů udávající procentuální zastoupení jednotlivých věkových skupin mezi pacienty s danou diagnózou v naší republice v souhrnu za léta 1977–2012 je zobrazena v grafu 1, dostupném v databázi ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky).

### Historický úvod

V literatuře první popsanou pacientkou s MM byla pacientka lékaře Samuela Sollyho 39letá Sarah Newburyová (7). Solly popsal příběh své pacientky, která přišla v roce 1840 se silnými bolestmi zad, průběh a příznaky progresu onemocnění v čase až do její smrti v dubnu 1844. V této době byly jedinými používanými léčebnými prostředky pijavice, rebarbora a pomerančová semínka. MM bývá označován také jako Kahlerova nemoc podle rakouského lékaře a patologa Oty Kahlera (1849–1893). Kahler se narodil roku 1849 v Praze a jako první odborně sepsal příznaky nemoci, pojmenované po něm „Kahlerova nemoc“. Lékař Henry Bence Jones (1813–1873) popsal roku 1847 tzv. Bence-Jonesův protein. Jde o globulin, který se nachází v krvi a moči pacientů s MM a Waldenströmovou makro-

**Graf 1.** Věková struktura pacientů s MM v ČR dle databáze ÚZIS a portálu svod.cz

globulinemií, dnes již nazývaný monoklonální imunoglobulin (paraprotein). Tento Bence-Jonesův protein sloužil od poloviny 19. století jako rychlý diagnostický prvek – bílkovina po okyselení vzorku moče např. kyselinou dusičnou při jejím postupném zahřívání precipitovala v rozmezí 45–70 °C, nad 70 °C k bodu varu se precipitát rozpustil. Stejný osud je i při opačném postupu – při ochlazování na 70–45 °C se precipitát opět objevil a při dalším ochlazování se opět rozpustil. V této době se používalo „k léčbě“ ještě železo a chinin, až v roce 1946 se začal v léčbě používat uretan (ethylkarbamát) a od roku 1958 alkylační cytostatikum melfalan. Další významnou postavou v historii léčby MM byl americký dětský patolog Sidney Farber (1903–1973), který je označován za otce moderní chemoterapie. Zavedl

**Tab. 3.** Nejčastější varovné příznaky MM z pohledu pacienta

1.	Bolesti – nejčastěji v zádech, s časem neustupují, naopak se horší, bolest je i v klidu, i v noci (příčina: bolest osteolytických ložisek)
2.	Při kašli, kýchnutí, při zatlačení na stoli – až prasknutí žebra (v terénu osteopenie až osteolýzy i podnět neadekvátní intenzity může vést k fraktuře)
3.	„Oblečení je mi nějak velké“ (v důsledku sesedání a fraktury postižených obratlů)
4.	„Nikdy jsem nebyval nemocný, teď jsem již poněkoli káté za sebou a antibiotika mi nezabírají“ (dáno oslabenou imunitou z útlaku normálních krevních elementů zajišťujících imunitní obranyschopnost organismu)
5.	„Jsem pořád unavený a slabý“ (častý projev anémie, důsledek utlačené krvetvorby v kostní dřeni i snížené tvorby erytropoetinu poškozenými ledvinami)
6.	„Ochrnuje mi ruka – neudržím skleničku, necítím nohu při chůzi, mám problémy s únikem moči nebo stolice“ (důsledek poškození míchy a nervových kořenů v důsledku prorůstání myelomových hmot do páteřního kanálu nebo v důsledku poškození míchy úlomky ze zborceného obratle)
7.	„Otékají mi nohy, přestávám močit, i když tekutiny piju“ (důsledek poškození ledvin – různé formy poškození – nefrotický syndrom se zvýšenou propustností pro bílkoviny vedoucí k systémové hypoalbuminemii, oligurie až akutní renální selhání v důsledku glomerulárního i tubulárního poškození depozity M-Ig, kondenzace fibril ve stěně cév a glomerulů)

léčebné postupy pro léčbu dětské leukémie, ale režim melfalanu s prednisonem byl a je standardem pro léčbu MM i dnes. V souvislosti s léčbou MM je třeba zmínit i Dr. Barta Barlogiea (narozen 1945) z amerického Arkansasu, který v roce 1984 zavedl první kurativní režim do léčby MM – **V** (vinkristin) **A** (adriamycin=doxorubicin) **D** (dexamethason) režim, podílel se na protokolu autologní transplantace s vysokodávkovanou chemoterapií (1986), tandemových transplantací (1994) a léčby thalidomidem (1999).

## Příznaky

Nejčastější varovné příznaky MM z pohledu pacienta shrnuje tabulka 3 (8). S těmito potížemi by se každý takový pacient měl obrátit na svého praktického lékaře, který mu provede základní panel vyšetření, který je shrnut v tabulce 4. Pokud některý z nálezů bude znatelně patologický, měl by praktický lékař s doporučením odeslat tohoto pacienta na specializo-

**Tab. 4.** Vyšetření běžně dostupná v primární péči

1.	Sedimentace erytrocytů
2.	Krevní obraz
3.	Základní biochemie séra – urea, kreatinin, kalcium, kyselina močová
4.	Elektroforéza bílkovin ze séra a z moči (24hodinový sběr moči)
5.	RTG snímek bolestivé oblasti

vané pracoviště, kde proběhne podrobné vyšetření uvedené v tabulce 5. V České republice se nachází 7 center specializovaných na léčbu MM – 2x Praha, Hradec Králové, Plzeň, Brno, Olomouc, Ostrava. Je důležité šířit informační povědomí o MM a jeho varovných příznacích mezi širokou veřejností i mezi praktickými lékaři a odbornými lékaři (ortopedie, neurologie...). Bohužel ne vzácně se stane, že než se pacient dočká správné



**Tab. 5.** Vyšetření při podezření na MM po odeslání na specializované pracoviště

1.	Kompletní krevní obraz
2.	Kompletní biochemie séra (urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P, kys. močová, celková bílkovina, albumin)
3.	Clearance kreatininu
4.	Imunoelektroforetické vyšetření krve i moči
5.	Stanovení lehkých řetězců v krvi i moči, kvantitativně i stanovení vzájemného poměru
6.	Viskozita plazmy
7.	RTG / MR vyšetření skeletu, (kompletní páteř, lebka, hrudník, femury)
8.	Odebrání vzorku z kostní dřeně z místa vytipovaného po zobrazovacích technikách
9.	FISH vyšetření chromozomálních abnormalit (prognostický význam)
10.	Beta-2 mikroglobulin, laktát-dehydrogenáza, thymidinkináza, C-reaktivní protein v séru (prognostický význam)
11.	Imunofenotypizace klonálních plazmocytů z kostní dřeně průtokovou cytometrií

*Vysvětlivky: RTG – rentgenové záření, MR – magnetická rezonance, FISH – fluorescenční hybridizace in-situ*

diagnózy a rychlého nasazení cílené léčby, tak do té doby ztratí spoustu času a energie neúčinným absolvováním řady analgetických infuzí či různých rehabilitačních kúr pro udávané bolesti např. zad. Také se stává, že zmatenost vyvolaná hyperkalcemií je u starších pacientů často nesprávně přiřazena „nastupující stařecké demenci“, eventuálně anamnestickému abúzu alkoholu. To vše oddaluje léčbu a snižuje šance pacienta (9, 10, 11).

## Příznaky

- 1) Postižení ledvin – ukládáním M-Ig v ledvinných tubulech, obstrukci následuje dilatace tubulů až nekróza tubulů i celého nefronu (obraz myelomové ledviny). MM je nejčastější malignita vedoucí k poškození ledvin a pacienti s MM tvoří až 2 % pacientů v pravidelném dialyzačním programu (12).
- 2) Anémie až u 70 % pacientů v důsledku útlaku normální krvetvorby v kostní dřeni populací myelomových buněk.
- 3) Kostní postižení až u 80 % – v důsledku produkce stimulatorů osteoklasty zodpovědných za zvýšené odbourávání kostní hmoty. Osteolytická ložiska bývají ostře ohraničená, na rentgenu jsou prokazatelná při úbytku 30–60 % kostní hmoty oproti původnímu stavu – dají se prokázat i dalšími zobrazovacími metodami – CT, MRI, PET. Nejčastěji se osteolytická ložiska nacházejí v lebce (81 % pacientů), bederní a hrudní páteři (51 %), žebrech (41 %), femuru (35 %), dále v klavikule, rameni, sacru. Osteolytické léze jsou zdrojem bolestí a příčinou patologických fraktur vznikajících po neadekvátně slabém impulzu. Hyperkalcemie v krvi pak může mít za následek časté močení, žízeň, nechutenství, nauzeu až zvracení a zmatenost až poruchy vědomí.
- 4) Opakované infekce – pacienti mají nadbytek imunoglobulinu, který je ale imunologicky neaktivní a v důsledku útlaku normální kostní dřeně mají omezenou schopnost tvořit funkční protilátky po antigenní stimulaci. Tito pacienti mohou profitovat ze substituční imunoglobulinové terapie.
- 5) Neurologické příznaky – slabost, zmatenost, únava (vlivem anémie i hyperkalcemie), kořenové bolesti a neuropatické bolesti (v důsledku komprese míchy při poškození obratlů), inkontinence (při ložisku MM



v bederní páteři může dojít k poškození inervace svěračů močového měchýře i střeva).

- 6) Hyperviskozita séra v důsledku vysokého obsahu paraproteinu, nejvíce u paraproteinu IgM podtřídy, ale může dojít i k řetězení IgA nebo IgG imunoglobulinů. Následkem hyperviskozity může dojít až k trombóze či srdečnímu selhání, poruchám vizu v důsledku hromadění ve vena centralis retinae.
- 7) Hemoragická diatéza (spontánní krvácivé projevy nebo krvácení neúměrné vyvolávající příčině) v důsledku ovlivnění řady faktorů krevní srážlivosti. Pacienti s MM mívají trombocytopenii v důsledku útlaku kostní dřeně, vlivem chemoterapie i imunologické destrukce trombocytů. Myelomové buňky produkují i cirkulující antikoagulans – heparin-like faktor, anti-faktory VII, VIII, X ovlivňující srážlivost, dochází k defektům cévní stěny depozity M-Ig, je akcelerovaná fibrinolýza.

## Diagnostika

Důležitým diagnostickým prvkem je morfologické hodnocení roztěrového preparátu buněk kostní dřeně (13). Význam má opět provedení na specializovaném pracovišti, tato technika má řadu úskalí od správné techniky odběru aspirátu z kostní dřeně po vlastní odečítání morfologických znaků. Nejčastěji se aspirát odebírá z oblasti zadního horního trnu kosti kyčelní nebo manubria či těla sternální kosti v lokální anestezii. Při falešné negativitě se vzorek odebírá z oblasti konkrétní radiologicky prokázané kostní léze. Morfologie myelomových buněk je pestrá, daná i zralostí myelomových buněk, ale pro daného jedince pak po celou dobu dosti typická. Ke znakům zhoubného charakteru patří přítomnost jaderných inkluzí (tzv. Dutcherova tělíska) a buněčná vícejadernost.

Z podstaty onemocnění se u většiny pacientů setkáváme s různým stupněm poškození ledvin. Toxický efekt nadbytečných řetězců M-Ig může vést ke glomerulární i tubulární dysfunkci. Na poškození se nejvíce podílejí depozita M-Ig ve formě válců, resp. odliťků, M-Ig s uromodulinem v ledvinných tubulech dávající obraz tzv. myelomové ledviny. Léčba proto musí být každému pacientovi „ušita na míru“ i s ohledem na aktuální renální funkce. Postižení ledvin je přítomno až u 50 % nově diagnostikovaných pacientů, u 10–20 % jde až o akutní selhání vyžadující dialýzu (14). Obecně u závažného renálního poškození platí standardní opatření jako dostatečná hydratace, řešení minerálních dysbalancí, hlavně hyperkalcemie. Prognóza pacientů s vážným poškozením ledvin je výrazně horší a zkracuje se medián přežití. V takovém případě je nutné volit co nejrychleji účinný léčebný režim k záchraně ledvin, vedoucí ke srovnatelnému přežití jako u nemocných bez poškozených ledvin. V dnešní době toto nejvíce splňuje režim zahrnující inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib) a vysokodávkovaného dexamethasonu, ev. ještě s cyklofosfamidem. Tyto nové léky jednak vyvolávají rychlou léčebnou odpověď, a navíc je lze i u renálního selhávání podávat bez nutnosti redukce dávek. Na rychlosti poklesu M-Ig závisí i rychlost a úspěšnost obnovení renálních funkcí (15).

Samotný M-Ig patří nejčastěji do třídy IgG (kolem 50 % všech MM), MM spojené se sekrecí M-Ig ze třídy IgM jsou často spojeny s hyperviskozitou séra. Někdy je M-Ig tvořen pouze lehkými řetězci imunoglobulinu. Existují dva typy lehkých řetězců,  $\kappa$  (geneticky kódovaný na 2. chromozomu) a  $\lambda$  (geneticky kódovaný na 22. chromozomu), oba tvořené 211–217 aminokyselinami o molekulové hmotnosti cca 22,5 kDa. Volné lehké řetězce  $\kappa$  cirkulují v krvi ve formě monomerů, volné řetězce  $\lambda$  ve formě dimerů o molekulové hmotnosti 45 kDa. V diagnostice MM je důležitým ukazate-



lem nejen stanovení hladin jednotlivých lehkých řetězců, ale i stanovení abnormality jejich poměru. Fyziologický poměr kappa : lambda je 2 : 1, u pacienta s MM může být např. až 350 : 1 (16).

Cytogenetické změny u MM zahrnují translokace, amplifikace, delece i trizomie. S ohledem na maligní progresi jsou za rizikové považovány translokace t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), zisk/amplifikace v oblasti 1q21 nebo delece TP53 [del(17)(p13)]. Toto vyšetření patří dle aktuálních doporučení k minimálnímu panelu doporučených FISH (fluorescenční hybridizace in-situ) vyšetření. Současná pozitivita translokace a nejméně jedné další chromozomové abnormality znamená s velkou pravděpodobností vysoce rizikové onemocnění s nepříznivou prognózou.

## Léčba

Základem léčebné strategie podle posledních doporučení je použití intenzivnější sekvenční léčby. Optimálním cílem je dosáhnout dlouhodobé (tj. déle než 3 roky trvající) kompletní léčebné odpovědi, protože tito nemocní mají největší šanci na dlouhodobé bezpříznakové období. K tomu se používá kombinovaná sekvenční strategie zahrnující indukční léčbu, myeloablativní léčbu a konsolidační léčbu (obvykle dalších 6 měsíců). Následuje udržovací léčba buď do relapsu či progresu, nebo do nepřijatelné míry nežádoucích účinků léčby. Volí se kombinovaná léčba dle doporučení založených na evidence-based medicíně. Jsou dva základní protokoly – „junior“ pro pacienty do 65 let věku a „senior“ pro pacienty nad 65 let věku. Tyto režimy jsou založené na stejných léčivech, v režimu „senior“ se používá nižší intenzita a/nebo nižší dávka, účinnost bývá srovnatelná, protože i samotné onemocnění se v pozdějším věku chová méně agresivně. Součástí protokolu „junior“ je autologní transplantace kmeno-

vých buněk. Ke každému pacientovi musí být přistupováno individuálně a je nutno volit režim, dávku, délku podávání s ohledem i na předléčenost pacienta, jeho fragilitu (křehkost, chatrnost vyžadující pomoc), další interní komorbidity zahrnující poruchu plic, ledvin, jater apod. (17, 18).

Na základě klonální teorie a důkazů z poslední doby je již v době diagnózy u jednoho nemocného přítomno více klonů plazmocytů, které mají rozdílné charakteristiky i rozdílnou citlivost na léčbu, nové klony pak mohou navíc vznikat i během léčby (19). Proto je účinnost léčby založena na použití více druhů léčiv. Léčba nově diagnostikovaného pacienta se nazývá první léčebná linie – primoléčba. Pro léčbu prvního relapsu či progresu onemocnění se používá druhá (a následující) léčebná linie. Používají se cytostatika – vinkristin (alkaloid z rodu **Vinca**), alkylační cytostatika cyklofosfamid, melfalan a bendamustin, cytostatikum ze skupiny cytostatických antibiotik antracyklinů – doxorubicin. Významnou skupinou tvoří nová léčiva patřící do skupiny tzv. imunomodulačních léčiv a léčiva ze skupiny inhibitorů proteazomu (20). Základem dnešních léčebných režimů je nejčastěji trojkombinace zahrnující imunomodulační léčbu s alkylační látkou a glukokortikoidem. Nezbytnou součástí léčby každého pacienta s MM je i kvalitní podpůrná léčba řešící symptomaticky pestré obtíže pacienta. Jednotlivé léčebné modalities včetně podpůrné léčby shrnuje tabulka 6. a nejběžnější léčebná schémata shrnuje tabulka 7.

Pro nově diagnostikovaného pacienta s MM do 65 let či vhodného biologického věku („program junior“) primoléčba zahrnuje 4 cykly indukčního režimu VCD nebo CTD (složení režimu viz tabulka 7), nebo 3–5 cyklů indukčního režimu VAD, následuje stimulační režim zahrnující cyklofosfamid v dávce 2,5 g/m<sup>2</sup> tělesného povrchu spolu s podáváním granulocyty stimulujícího růstového faktoru (G-CSF) v dávce 5–10 µg/kg váhy pacienta.

**Tab. 6.** Léčebné modalitty u MM

	Skupina	Konkrétní zástupce skupiny
1.	cytostatika	melfalan, cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, bendamustin
2.	imunomodulační léčiva	thalidomid, lenalidomid, pomalidomid
3.	inhibitory proteazomu	bortezomib, karfilzomib (ixazomib)
4.	monoklonální protilátky proti CD38	elotuzumab, daratumumab
5.	kortikosteroidy	prednison, dexamethason
6.	transplantace krvetvorných buněk	autologní (allogenní málo)
7.	radioterapie	
7.	podpůrná léčba	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bisfosfonáty</li> <li>■ erytropoetin</li> <li>■ profylaxe trombózy (LMWH, ASA)</li> <li>■ analgetika (perorální, parenterální, transdermální, analgetické ozáření)</li> <li>■ antibiotická prevence pneumocystové pneumonie (kotrimoxazol)</li> <li>■ antivirotika (acyklovir, valacyklovir)</li> <li>■ antimykotika (flukonazol)</li> <li>■ antidepresiva</li> </ul>
8.	vnitřní fixace zlomenin, vertebroplastika	

Byly zkoušeny i jiné myeloablativní režimy založené na podávání busulfanu nebo na celotělovém ozáření. Tyto alternativní režimy měly vždy horší výsledky, vyšší úmrtnost v důsledku hematologické i nehematologické toxicity. Po nastimulování krvetvorných buněk dojde ke sběru štěpu s obsahem kmenových buněk postačujícího až na 3 autologní transplantace

**Tab. 7.** Nejběžnější léčebné režimy k léčbě MM

<b>CTD</b>	cyklofosfamid + thalidomid + dexametazon
<b>CVD</b>	cyklofosfamid + Velcade (bortezomib) + dexamethason
<b>VAD</b>	vinkristin + doxorubicin + dexametazon
<b>MPT</b>	Alkeran (melfalan) + prednison + thalidomid
<b>VMP</b>	Velcade (bortezomib) + Alkeran (melfalan) + prednison
<b>BDD</b>	bortezomib (Velcade) + doxorubicin + dexametazon
<b>VTD</b>	Velcade (bortezomib) + thalidomid + dexametazon
<b>CAD</b>	cyklofosfamid + doxorubicin + dexametazon
<b>RMP</b>	Revlimid (lenalidomid) + Alkeran (melfalan) + prednison
<b>RCD</b>	Revlimid (lenalidomid) + cyklofosfamid + dexametazon
<b>RAD</b>	Revlimid (lenalidomid) + doxorubicin + dexametazon
<b>RCP</b>	Revlimid (lenalidomid) + cyklofosfamid + prednison
<b>RP</b>	Revlimid (lenalidomid) + prednison
Všechny cykly mají režim á 28 dní	

pomocí separátoru z periferní krve pacienta. Pluripotentní kmenové buňky v periferní krvi jsou identifikovány podle positivity povrchového markeru CD34, pro úspěšnost transplantace se podle doporučení požaduje minimálně  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buněk/kg. Nasbírané odseparované CD34<sup>+</sup> buňky jsou po sběru kryoprezervovány pomocí 5% DMSO (dimethylsulfoxidu), hluboce zamražené a rozmražené až u lůžka pacienta bezprostředně před transplantací. Dalším krokem po úspěšném sběru periferních kmenových buněk je předtransplantační myeloablativní režim s vysokodávkovaným melfalanem v dávce 200 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu a poté autolog-





ní transplantace získaných kmenových buněk. Podle aktuálních dat se ukazuje, že až 40 % pacientů po transplantaci přežívá deset let. Allogení transplantace (od cizího dárce) se používá jen výjimečně z důvodů horších výsledků, vyšší mortality. Je používána spíše v rámci klinických studií, pouze u pacientů do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví, nebo u pacientů s časným relapsem po autologní transplantaci (21, 22).

### Imunomodulační léčiva

Novější skupinou léků používaných k léčbě MM jsou imunomodulační léky (IMiDs) na bázi thalidomidu. Po chemické stránce jsou to syntetické deriváty kyseliny glutamové. Do této skupiny patří thalidomid (MYRIN), lenalidomid (REVLIMID) a pomalidomid (IMNOVID). Mají pleiotropní účinek na imunitní systém – stimulují imunitu – CD4+ a CD8+T lymfocyty i expanzi přirozených zabíječských buněk (NK – natural killer cells) a jejich funkce, mají antiangiogenní účinek, protizánětlivý účinek, antiosteoklastickou aktivitu. Společným znakem IMiDs je teratogenita, proto všechny pacientky musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), podrobnosti a všechny podmínky PPP jsou k rychlému náhledu např. v SPC (summary of product characteristics) jednotlivých přípravků, každá pacientka je před léčbou podrobně poučena a podepisuje informovaný souhlas s léčbou, včetně přísné antikoncepce. Výhodou těchto léčiv je to, že nemají vzájemně zkříženou rezistenci, a tudíž při relapsu na léčbě jedním léčivem je možné úspěšně léčit další molekulou ze skupiny IMiDs. Nevýhodou je vysoká cena (např. aktuálně u REVLIMIDU 125–150 tisíc Kč za 1 cyklus, u pomalidomidu přes 250 tisíc Kč za 1 cyklus), netrpělivě se očekává vypršení patentové ochrany na originální přípravky a umožnění nástupu generik na trh, s předpokládanou výraznou nákladovou úsporou.

Thalidomid se původně nechvalně proslavil díky tzv. Conterganové aféře v 50/60. letech minulého století, kdy v důsledku užívání thalidomidu těhotnými ženami jako „bezpečného sedativa a antiemetika u těhotenských nevolností“ se po světě narodilo až 10 000 postižených dětí s fokomeliemi (chybějícími částmi končetin, bez očí, uší apod). Šťastnou náhodou byl pak v 90. letech 20. století objeven léčivý účinek thalidomidu na lepru a následně došlo k výzkumu protinádorového účinku thalidomidu. Od něj byly následně odvozeny další účinné deriváty – lenalidomid a pomalidomid.

Thalidomid lze použít pro primoléčbu i léčbu relapsu, podává se 1x denně večer před spaním. Nemá stanovenou minimální dávku – dávkování se pohybuje od 25 mg do 200 mg za den. Lze podávat i u renálního selhávání. Hlavním nežádoucím účinkem jsou polyneuropatie, na které je nutno včas reagovat snížením až vysazením léčby, dále sedace a zácpa. Klíčovým doporučením je profylaxe tromboembolie – u méně rizikových pacientů postačuje 100 mg ASA denně (kyselina acetylsalicylová), u pacientů s vyšším rizikem tromboembolizmu se profylakticky podává nízkomolekulární heparin. Obvykle se podává Fraxiparine 0,3 ml do hmotnosti osoby 50 kg, 0,4 ml u hmotnosti 50–69 kg, 0,6 ml u osob s hmotností nad 70 kg 1x denně.

Lenalidomid (REVLIMID) byl pro léčbu relapsu MM schválen v roce 2009. Díky pleiotropnímu imunomodulačnímu účinku bylo po jeho podávání zaznamenáno až dvojnásobné prodloužení PFS (progression free survival – období bez známek progresu či relapsu), jaké do té doby nebylo vidět 40 let od zavedení léčby dvojkombinací dexamethasonu s melfalanem. Podává se v kombinaci s dexamethasonem 1x denně 21 dní, následuje týdenní pauza v rámci každého 28denního cyklu. Tento



režim by měl být podáván až do relapsu nebo do nepřijatelné toxicity. V kombinovaných režimech je možné podávat i v nižší síle 10 mg nebo 15 mg. Lze podávat u pacientů s preexistujícími neuropatiemi, pozornost dávkování se musí věnovat u zhoršených renálních funkcí, protože na 70 % dávky se vylučuje močí v nezměněné podobě. Nežádoucí účinky jsou předvídatelné a zvládnutelné – neutropenie se řeší podáváním růstových faktorů (G-CSF), trombocytopenie redukcí dávky, podáním trombonáplavů či pozastavením léčby. Klíčovým doporučením je opět profylaxe tromboembolie. Rizikem při dlouhodobém podávání lenalidomidu je riziko vzniku sekundárních nádorů – akutní myeloidní leukémie, myelodysplastického syndromu, solidních nádorů. Podle aktuálních analýz studií s lenalidomidem se za jednoznačně rizikovou kombinaci ukázalo kontinuální společné užívání lenalidomidu spolu s melfalanem. Aktuálním výstupem je doporučení, aby lenalidomid nebyl v primoléčbě nikdy kombinován s nízkodávkovaným melfalanem, využít lze kombinací s cyklofosfamidem nebo kombinace bez alkylačních látek – pouze lenalidomid s dexamethasonem.

Pomalidomid (IMNOVID) je dalším derivátem odvozeným od thalidomidu. Má výrazný imunomodulační efekt. Používá se po relapsu či rezistenci na předchozí léčbě lenalidomidem a bortezomibem. Doporučené dávkování je 4 mg 1x denně 21 dní, následuje 7 dní pauzy, cyklus je 28denní, vždy v kombinaci s 40 mg dexamethasonu. Podává se do progresu nebo do nepřijatelné toxicity (neutropenie).

### Inhibitory proteazomu

Další významnou skupinou jsou léčiva ze skupiny inhibitorů proteazomu. Proteazom je multikatalytický enzymový komplex klíčový

v každé buňce pro regulaci buněčného cyklu a přežití buněk. Inhibitory proteazomu vedou k zástavě buněčného cyklu, k narušení reparace DNA v myelomových buňkách, k indukci apoptózy. Dělí se na inhibitory proteazomu 1. generace – bortezomib (VELCADE), 2. generace – karfilzomib (KYPROLIS), ixazomib, oprozomib. Každá další generace s sebou přináší kromě zvýšení efektivity i zlepšení tolerance nižšími nežádoucími účinky (periferní neuropatie), vhodnější způsob podání (s.c.), a tím vším zlepšením kvality života pacientů. Objev podstaty účinku bortezomibu, t.j. objev proteazomu a proteolýzy zprostředkované ubikvitinem, byl odměněn i Nobelovou cenou za chemii v roce 2004 (A. Hershko spolu s A. Ciechanoverem a I. Rosem).

Bortezomib (VELCADE) byl schválen pro léčbu relapsu MM v roce 2006 a pro primoléčbu MM v roce 2009. Jeho předností byl rychlý nástup účinku a vysoké procento kompletních remisí, medián do dosažení léčebné účinnosti ze studií byl okolo 38 týdnů. Navíc není nutno redukovat dávku u renálního selhávání, je lékem 1. volby u závažného renálního poškození, kdy je velmi důležité co nejrychleji dosáhnout léčebné odpovědi a zabránit ireverzibilitě poškození ledvin s nutností doživotní dialýzy. Nemá stanovenou optimální dávku, obvyklé dávkování je 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Dříve byl podáván pouze intravenózně ve dnech 1, 4, 8, 11 v rámci 3týdenních cyklů, byla nutná důsledná hydratace. Dnes se upřednostňuje subkutánní podání 1x týdně, které výrazně snížilo výskyt neuropatií stupně 3 a 4, snížilo zátěž personálu a zlepšilo kvalitu života pacientů. Nezbytné je profylaktické podávání antivirotik (acyklovir/valacyklovir 1x denně), zvýšený pitný režim, antidiarická medikace večer před a další den po podání bortezomibu, při výskytu neuropatií závčas reagovat snížením dávky nebo prodloužením dávkovacích intervalů až ukončením podávání.



Karfilzomib (KYPROLIS) je nový, ireverzibilní inhibitor proteazomu 2. generace s vyšší selektivitou k  $\beta 5$  podjednotce 20S proteolytického jádra proteazomu. Karfilzomib je indikován pro léčbu relabujícího nebo refrakterního onemocnění, vždy v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem + lenalidomidem. V únoru 2016 dostal cenu a úhradu od SÚKLu, do té doby byl našim pacientům omezeně dostupný v rámci účasti pacienta v klinické studii nebo na zvláštní úhradu na žádost revizního lékaře podle § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění. Podává se intravenózně v den 1, 2, 8, 9, 15, 16 v 28denních cyklech, úvodní dávka je  $20 \text{ mg/m}^2$ , od 2. cyklu  $27 \text{ mg/m}^2$  do progresu. Snahou je výhledově zjednodušení podávání místo 2x týdně pouze 1x týdně. Pacienty je nutno profylakticky pokrýt proti herpetické infekci (acyklovir, valacyklovir). Karfilzomib nemá neuropatické nežádoucí účinky, je vhodný pro pacienty s preexistujícími polyneuropatiemi. Lze jej podávat i u renálního selhání bez nutnosti redukovat dávku.

### Další léčebné možnosti

Bendamustin (LEVACT) je alkylační cytostatikum určené pro primoléčbu MM při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu u přítomné neuropatie. Lze jej podávat i u pacientů s rezistencí na léčbu cyklofosfamidem a melfalanem. Bendamustin nemá stanovenou optimální dávku, dávkování se pohybuje mezi  $120$  až  $150 \text{ mg/m}^2$ , podává se intravenózně. Do renální clearance kreatininu  $10 \text{ ml/min}$  není třeba dávku upravovat, u středně těžké poruchy jater je nutné dávku redukovat o 30 % (23).

Do léčby MM nyní vstoupil i elotuzumab (EMPLICITI), 30. 11. 2015 byl schválen FDA (Food and Drug Administration) k použití do kombinace s lenalidomidem a dexamethasonem po selhání 1–3 předchozích linií léčby, schválení EMA (European Medicines Agency) následovalo

28. 1. 2016. Elotuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka podtřídy IgG1 proti specifickému CS1 glykoproteinu (známý jako CD319 nebo SLAMF7 – signalling lymphocyte activation molecule family 7). CS1 protein je exprimován na povrchu přirozených zabíječů, po navázání protilátky na NK buňky dojde k aktivaci jejich imunitních obranných mechanismů. A dále je CS1 protein specificky exprimován téměř v 95 % myelomových buněk, navázáním elotuzumabu dojde buď k přímé lýze buněk MM nebo ADCC – buněčné cytotoxicitě zprostředkované protilátkami. Doporučené dávkování elotuzumabu je  $10 \text{ mg/kg}$  i. v. týdně pro první dva cykly a následně každé 2 týdny do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Očekávanými a obvykle dobře zvládnutelnými nežádoucími účinky jsou posttransfúzní reakce spojené s podáním monoklonálních protilátek – nejčastěji horečka, zimnice, schvácenost (24).

Daratumumab (DARZALEX) je lidská monoklonální protilátka typu Ig G1 kappa proti antigenu CD38. Podává se i. v. infuzí u pacientů po relapsu či refrakterních na léčbě inhibitorem proteazomu a imunomodulační léčbě. Jako u ostatních monoklonálních protilátek je rizikem reakcí souvisejících s infuzí (IRR – infusion related reactions).

V dnešní době běží klinická hodnocení s dalšími molekulami různých mechanismů účinku: např. panobinostat nebo vorinostat (deacetylázové inhibitory), od roku 2015 jsou zkoušeny T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T cells, CARTs) proti maturationálnímu antigenu B lymfocytů (CD269), check-point inhibitory (tj. inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce) – např. pembrolizumab (KEYTRUDA), na ASCO 2016 (setkání American Society of Clinical Oncology) byly prezentovány další slibné molekuly: venetoklax (VENCLEXTA) – perorální BCL-2



inhibitor ovlivňující apoptózu, isatuximab (SAR650984, anti CD38 monoklonální protilátka), MOR202 (další humánní monoklonální protilátka proti CD38), selinexor – perorální XPO1 inhibitor (ze skupiny selective inhibitors of nuclear export (SINE)) (25).

## Závěr

Jak ukázal tento přehled, MM je sice stále onemocnění nevyléčitelné, nicméně je dnes již díky pestrým léčebným možnostem převoditelné u řady pacientů do chronického stavu. Pacientům s MM v České republice jsou na specializovaných pracovištích dostupné nejen všechny potřebné diagnostické metody, ale zároveň i všechny léčebné modality srovnatelné se špičkovými zahraničními pracovišti. Navíc na těchto pracovištích

mají pacienti přístup k dalším potenciálně přínosným postupům v rámci účasti v právě běžících klinických studiích. Zatímco před 30 lety se pacienti s touto diagnózou většinou nepřežívali více než 3 roky od stanovení diagnózy, díky dnešním možnostem lze léčbou dosáhnout i imunofenotypové celkové odpovědi, při které dojde i k úplnému vymizení klonu maligních buněk z kostní dřeně, což se potvrdí imunofenotypizací průtokovou cytometrií.

Klíčovým momentem zůstává však včas a správně diagnostikovat u nemocného MM, což má často rozhodující význam pro včasné nasazení kauzální léčby a pacientovu šanci na víceleté přežití. Tento článek může tak být jedním z příspěvků rozšiřujících povědomí o MM a možném úskalí „banální“ bolesti zad u člověka nad 50 roků.

## LITERATURA

1. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize (MKN-10), aktualizovaná verze k 1.4.2014. Dostupná na <http://www.uzis.cz/zpravy/aktualizace-mkn-10-platnosti-od-1-ledna-2013>.
2. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu, Supplementum 1, Transfúze Hematol. dnes. 18/2012. 89 stran. Dostupné na <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--guidelines>.
3. Rajkumar VA, Dinopoulos MA, et al. Aktualizovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu podle International Myeloma Working Group. České vydání The Lancet Oncology, 14( 2), 2015, 165–176, podle International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma, The Lancet Oncology 2014; 15: e538–e548.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009; 113(22): 5412–5417.
5. Rajkumar VA, et al Clinical features, laboratory manifestation and diagnosis of multiple myeloma. Dostupné na [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ve verzi aktuálně platné k 20.2.2016.
6. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, [2005] Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
7. Kyle RA. Historical Review. Multiple myeloma: An odyssey of discovery. Brit J Haematol, 2000; 111: 1035–1044.
8. Mnohočetný myelom – informace pro pacienty – oficiální stránky České onkologické společnosti ČLS JEP, <http://www.linkos.cz/myelom-c90/o-mnohocetne-myelomu/> ve verzi aktuální ke dni navštívení stránek březen 2016.
9. Žlabová A. Mnohočetný myelom – nezapomínejme dávno známé. Interní Med. 2014; 16(2): 78–79.
10. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al Mnohočetný myelom – časná diagnostika. Med Pro Praxi 2009; 6(4): 197–199.
11. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52(S2): 46–54.
12. Ryšavá R Postižení ledvin u mnohočetného myelomu a novinky v léčbě. Postgraduální medicína 2015; 17(5): 489–498.
13. Ščudla V, Adam Z. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52(S2): 55–65.
14. Orság J et al. High cut-off hemodialýza – nová možnost v terapii ledvinného selhání u mnohočetného myelomu. Interní Med. 2014; 16(5): 192–195.





15. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu, Supplementum 1, Doplněk č.1, Transfúze Hematol. dnes. listopad 2014. 13 stran. Dostupné na <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--guidelines>.
16. Tichý M, Maisnar V Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů, Vnitř Lék 2006; 52(S2): 41–45.
17. NCCN Guidelines Version 2.2016 Multiple Myeloma.dostupné na [www.nccn.org](http://www.nccn.org) ve verzi platné k 25. 9. 2016.
18. Oldřichová T Léčba mnohočetného myelomu je v ČR na špičkové úrovni. Medical Trib, roč. XII (4), 3-2016, C4.
19. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012; 120(5): 1067–1076.
20. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 2010; 24: 22–23.

21. Roussel M, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroup Francophone du Myelome (IFM). Blood 2010; 115(1): 32–37.
22. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) SPC jednotlivých přípravků zmiňovaných v textu v aktuální verzi platné v době navštívení stránek březen 2016.
23. Maisnar V, et al Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doplněk č. 2 z 6/2015. Transfúze a hematologie dnes. 2015; 21(3): 152–154.
24. Collins SM, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. Cancer Immunol Immunother 2013; 62(12): 1841–1849.
25. ASCO 2016 Multiple Myeloma Update, <http://www.myelomabeacon.com>, navštíveno 20. 9. 2016.