



Stručný přehled

onemocnění
a možností léčby

Vydání 2015 | Připravil Brian G. M. Durie, MD



Publikace **International Myeloma Foundation**

Zlepšujeme kvalitu života **Hledáme uzdravení**

O International Myeloma Foundation

International Myeloma Foundation (IMF, Mezinárodní nadace pro léčbu myelomu) založená v roce 1990 je nejstarší a největší charitativní organizací na světě, která se věnuje specificky myelomu. IMF má více než 350 000 členů ve 140 zemích a slouží pacientům s myelomem, jejich rodinným příslušníkům a lékařské veřejnosti. IMF podporuje širokou škálu programů v oblastech **výzkumu, vzdělávání, podpory a hájení specifických zájmů**:

VÝZKUM IMF je lídrem v globální spolupráci na výzkumu myelomu. IMF podporuje laboratorní výzkum a od roku 1995 udělila přes 100 grantů pro mladé i zkušené výzkumníky. Navíc IMF nejúspěšnějším a jedinečným způsobem sdružuje přední světové odborníky do International Myeloma Working Group (IMWG, Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom), která publikuje v prestižních lékařských časopisech, hledá cestu k vyléčení, učí další generaci inovativních výzkumníků a zlepšuje kvalitu života díky lepší péči.

VZDĚLÁVÁNÍ Po celém světě se konají vzdělávací semináře IMF pro pacienty a rodinné příslušníky, workshopy ve zdravotnických centrech a regionálních komunitách. Na těchto setkáních poskytují přední myelomoví specialisté a výzkumníci ty nejaktuálnější informace přímo pacientům trpícím myelomem a jejich rodinám. Naše knihovna o více než 100 publikacích je každoročně aktualizována a je zdarma k dispozici pacientům a pečovatelům i profesionálním zdravotníkům. Publikace jsou k dispozici ve více než 20 jazycích.

PODPORA Naši telefonní linku +1-818-487-7455 obsluhují koordinátoři, kteří každoročně odpovídají na dotazy a poskytují podporu a informace telefonicky a e-mailem tisícovkám rodin. IMF udržuje síť více než 150 podpůrných skupin a nabízí školení stovkám obětavých pacientů, pečovatelů a sester, kteří ve svých komunitách tyto skupiny dobrovolně vedou.

HÁJENÍ NAŠICH ZÁJMŮ Program hájení zájmů IMF školí a podporuje relevantní osoby, které pak hájí naše zájmy v zdravotních problémech týkajících se komunity trpící myelomem. Jak na státní, tak na federální úrovni vede IMF dvě koalice, které se zasazují za rovnost pojistného krytí. Tisíce zastánců školených IMF každoročně pozitivně ovlivňuje záležitosti důležité pro komunitu trpící myelomem.

Zjistěte více o způsobech, jakými IMF zlepšuje kvalitu života pacientů s myelomem a zároveň pracuje na prevenci a uzdravení. Kontaktujte nás na telefonu **+1-818-487-7455** nebo navštivte stránku **myeloma.org**.

Zlepšujeme kvalitu života Hledáme lék

Obsah

Úvod	4
Co je to myelom?	4
Tvorba monoklonálního proteinu myelomovými buňkami	4
Historie s poznámkami	6
Epidemiologie	11
Patofyziologie	11
Kostní onemocnění	11
Anémie	13
Renální dysfunkce	13
Dysfunkce jiných orgánů	13
Typy myelomu	15
Klinické příznaky	15
Staging a prognostické faktory	15
Definice klinické odpovědi	17
Léčba	18
Možnosti u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro transplantaci kmenových buněk	20
Transplantace	22
Radioterapie	26
Udržovací léčba	26
Podpůrná péče	27
Léčba relabujícího nebo refrakterního onemocnění	29
Nové léčebné postupy	31
Literatura	32

Úvod

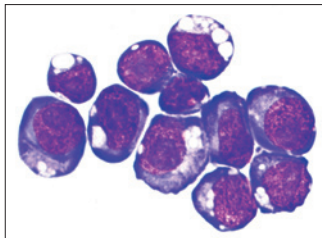
Stručný přehled onemocnění a možností léčby IMF je přehled myelomu s dalšími informacemi o jeho patofyziologii, klinických znacích a možnostech léčby. Doufáme, že tyto informace budou nápomocné zdravotníkům i pacientům.

Co je to myelom?

Myelom je druh rakoviny plazmocytů v kostní dřeni. Myelom je synonymem pojmu „vícečetný myelom“ a „plazmocytární myelom“. Maligní plazmocyty (viz obrázek 1) neboli myelomové buňky se hromadí v kostní dřeni. Hlavní klinické známky myelomu jsou způsobeny abnormální akumulací myelomových buněk v kostní dřeni, co vede k následujícím problémům:

- narušení normální funkce kostní dřene s následnou anémií a/ nebo nízkým počtem bílých krvinek či destiček;
- zničení a invaze do kosti a oblastí kolem poškozené kostní dřene;
- tvorba a uvolňování monoklonálního proteinu z myelomových buněk do krve a/nebo moči;
- pokles normální imunitní funkce, co se odráží ve snížených hladinách normálních imunoglobulinů a zvýšené náchylnosti na infekce. Infekce je také pravděpodobnější při nízkém počtu bílých krvinek.

Obrázek 1. Myelomové buňky

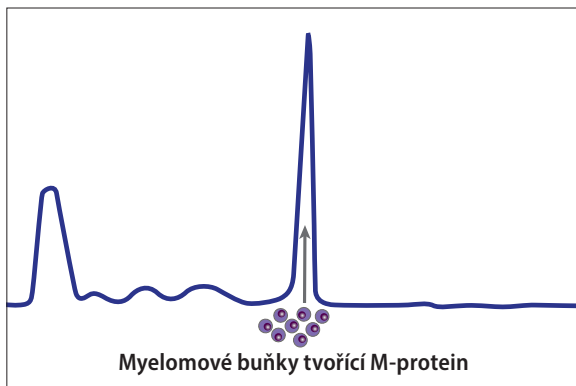


Plazmocyty jsou lokalizované tumory sestávající z plazmocytů, které mohou růst v kosti (intra-medulární) nebo mimo kost (extramedulární nebo měkkotkáňové). Když se v kosti nebo mimo ní nachází více plazmocytů, nazýváme tento stav vícečetný myelom. Když pacienti s myelomem trpí onemocněním mimo kostní dřeň, nazývá se tento stav „extramedulární onemocnění“ (EMD).

Tvorba monoklonálního proteinu myelomovými buňkami

Pro myelomové buňky je charakteristická tvorba a vylučování (uvolňování) monoklonálního proteinu do krve a/nebo moči. Množství monoklonálního proteinu vytvářeného myelomovými buňkami se u jednotlivých pacientů výrazně liší. Při hodnocení myelomu je velmi důležité vědět, jestli myelomové buňky pacienta vytváří tyto proteiny ve velkém nebo malém množství nebo jestli je nevylučují vůbec (do krve nebo moči není uvolňován žádný protein). Jakmile je znám vztah mezi hladinou proteinů a velikostí myelomu v kostní dřeni, lze interpretovat a porozumět vztahu mezi hladinou určitého proteinu a zátěží spojenou s myelomovým tumorem. Monoklonální protein se také nazývá M-protein, M-komponenta, myelomový protein, paraprotein, proteinový hrot nebo M-hrot. Monoklonální protein se nazývá hrot, jelikož takto vypadá na elektroforéze proteinů, laboratorní technice používané k oddělení a identifikaci proteinů (viz obrázek 2).

Obrázek 2. Monoklonální hrot



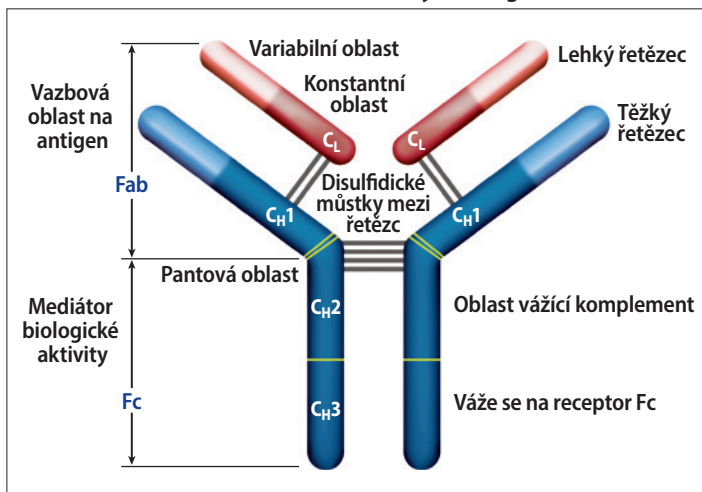
Monoklonální protein je imunoglobulin nebo složka/fragment imunoglobulinu. Obrázek 3 znázorňuje strukturu normální molekuly imunoglobulinu. V myelomových buňkách došlo k mutacím genů odpovědných za tvorbu imunoglobulinu.

Myelomové buňky mají tudíž abnormální sekvenci aminokyselin a strukturu proteinů. Typicky dochází ke ztrátě normální protilátkové funkce imunoglobulinu. Třírozměrná struktura molekuly může být abnormální.

Zvýšená tvorba abnormálního imunoglobulinu má několik důsledků:

- **Přebytečný monoklonální protein se hromadí** v krevním toku a/nebo je vylučován do moči.

Obrázek 3. Struktura molekuly imunoglobulinu



- **Abnormální monoklonální molekuly se můžou navázat** na sebe a/nebo na jiné tkáně jako krvinky, cévní stěny a jiné složky krve. To může omezit tok a oběh krve – vzniká hyperviskózní syndrom (*diskutován v textu*).
- **Přibližně ve 30 % případů vzniká více lehkých řetězců**, než je potřeba k propojení s těžkými řetězci, aby vznikly celé molekuly imunoglobulinů. Tyto přebytečné lehké řetězce se nazývají Bence-Jonesovy proteiny (*viz část „Historie s poznámkami“*). Volné Bence-Jonesovy proteiny mají molekulární hmotnost 22 000 daltonů a jsou dostatečně malé, takže volně pronikají do moči.
- **Abnormální monoklonální protilátky můžou také mít široké spektrum vlastností**, včetně:
 - vázání na normální faktory srážení krve, co vede k nárůstu tendence ke krvácení, zvýšené tvorbě krevních sraženin nebo flebitidě (zánět žil);
 - Jejich navázání na nervy může vést k neuropatii, při navázání na hormony může dojít k metabolické dysfunkci.
- **Volné Bence-Jonesovy proteiny můžou také adherovat** k sobě a/nebo tkáním (stejně jako molekula celého imunoglobulinu). V takovém případě dochází k následujícím:
 1. **AL amyloidóza** – onemocnění, při kterém se Bence-Jonesovy lehké řetězce (obvykle lambda) propojují do vysoce symetrické „beta skládané“ struktury a ukládají se v tkáních po celém těle včetně kupř. ledvin, nervů a srdeční tkáně nebo
 2. **Nemoc lehkých řetězců (LCDD)** – lehké řetězce (obvykle kappa) se ukládají do neorganizovaných struktur, selektivně v malých krevních cévách očí a ledvin nebo
 3. **Onemocnění s ukládáním monoklonálního imunoglobulinu (MIDD)** – Onemocnění, při kterém dochází k ukládání fragmentů těžkých řetězců, lehkých řetězců nebo těžkých a lehkých řetězců.

Rutiní krevní testy můžou vést k velmi zvláštním výsledkům způsobeným „lepivostí“ nebo hyperviskózní vzorků myelomové krve v automatických chemických analyzátoch a/nebo interferencí s chemickými reakcemi.

Historie s poznámkami

Dr. Henry Bence Jones jako první zkoumal zvláštní protein v moči pacienta s myelomem. Zaujal ho močový protein, který se při varu rozpustil, ale po schlazení opět precipitoval. Právě tato látka se nazývá „Bence-Jonesovy“ lehké řetězce. Pacient trpěl také na zvláštní kostní onemocnění, které nyní nazýváme vícečetný myelom. Níže je uveden krátký komentovaný souhrn postupu ve výzkumu a léčbě myelomu a spojených onemocnění od té doby až doposud.

1844–1850

První popis případu myelomu označován jako „mollity et fragilitas ossium“ (měkké a křehké kosti). Prvního dokumentovaného pacienta, Thomase Alexandra McBeana, diagnostikoval v roce 1845 Dr. William Macintyre v Londýně. Zjištěné neobvyklé problémy s močí dále zkoumal Dr. Henry Bence Jones, který svá zjištění publikoval v roce 1848. V roce 1846, John Dalrymple, chirurg, zjistil, že kosti poškozené kosti obsahovaly buňky, které byly později identifikované jako plazmocyt. Dr. Macintyre publikoval podrobné údaje o tomto případě Bence Jonesova myelomu v roce 1850. Dr. Samuel Solly publikoval podobný případ myelomu (Sarah Newbury) v roce 1844, ale bez podrobné analýzy moči.

1873

Von Rustizky zavedl pojem „vícečetný myelom“ označující přítomnost několik plazmocytových lézí v kosti.

1889

Otto Kahler publikoval podrobný klinický popis vícečetného myelomu, „Kahlerova nemoc“.

1890

Ramon y Cajal provedl první přesný mikroskopický popis plazmocytů.

1900

J.H. Wright zjistil, že buňky myelomu jsou plazmocyt.

1903

Weber uvádí, že myelomové onemocnění kostí (lytické léze) lze detekovat pomocí rentgenových paprsků.

1909

Weber navrhuje, že plazmocyt v kostní dřeni způsobují myelomovou destrukci kostí.

30. léta 20. století

Rutiní diagnostika myelomu zůstává komplikovaná až do 30. let 20. století, kdy byly aspiráty kostní dřene poprvé použity ve větším rozsahu. Vývoj ultracentrifugace a elektroforézy sérových/močových proteinů zlepšil screening i diagnostiku.

1953

Imunoelektroforéza umožnila přesnou identifikaci monoklonálních myelomových proteinů. Od té doby byla již zavedena imunofixace jako citlivější metoda.

1956

Korngold a Lipari zjistili, že Bence-Jonesovy proteiny jsou spojeny s normálním sérovým gama globulinem i abnormálními sérovými proteiny. Na jejich počtu jsou dva typy Bence-Jonesových proteinů nazývány kappa (κ) a lambda (λ).

1958

Objevení sarkolyzinu v SSSR. Od této látky byl odvozen melfalan (Alkeran®). Poprvé bylo možné onemocnění léčit.

1961

Waldenström zdůraznil důležitost odlišení mezi monoklonálními a polyklonálními gamapatiemi. Spojil monoklonální proteiny IgM s makroglobulinémií na rozdíl od myelomu.

1962

První Bergaselova zpráva úspěšné léčby myelomu s melfalanem.

1964

První zpráva úspěšné léčby myelomu cyklofosfamidem (Cytoxan®) – Korst. Výsledky léčby cyklofosfamidem byly podobné výsledkům léčby melfalanem.

1969

Alexanian prokázal, že melfalan v kombinaci s prednisonem vede k lepším výsledkům než samostatný melfalan.

1975

Byl zaveden systém stagingu Durie-Salmon pro myelom. Pacienti jsou klasifikováni do skupin, kterých cílem je vyhodnotit výhody chemoterapie při různých stupních onemocnění (I, II, III a nebo B).

1976-1992

Testovány různé kombinace chemoterapeutik, včetně režimu M2 (VBMCP), VMCP-VBAP a ABCM s určitými známkami vyššího prospěchu než MP. V

roce 1992 však prokázala komparativní metaanalýza (Gregory) ekvivalentní výsledky u všech kombinací.

1979-1980

Index značení (analýza růstové frakce) poprvé zavedena jako test u myelomu a spojených onemocnění. Identifikována stabilní remise nebo fáze plateau myelomu. Fáze plateau je období, kdy je růstová frakce (LI%) reziduálních plazmocytů v kostní dřeni nulová.

1982

Fefer a Osseman provedli v léčbě myelomu transplantaci u dvojčat.

1983

První použití sérového $\beta 2$ mikroglobulinu jako prognostického testu (Bataille, Child a Durie).

1984

Barlogie a Alexanian zavádí chemoterapii VAD (vinkristin/adriamycin/dexamethason).

1984-1986

První zprávy o allogenních transplantacích u myelomu od různých výzkumných týmů.

1986-1996

Velký počet studií hodnotících vysokodávkovou léčbu s autologní transplantací kostních dřeneš nebo kmenových buněk různými výzkumnými týmy. Zavedené jednoduché (McElwain) a dvojité (Barlogie) transplantace.

1996

- První randomizovaná studie svědčící pro možný benefit vysokodávkové léčby s transplantací kostní dřeneš ve srovnání se standardní chemoterapií (Attal za skupinu IFM).
- Randomizovaná studie bisfosfonát pamidronatu (Aredia®) ve srovnání s placebem prokazuje snížení kostních problémů („skeletální spojené události“).

1997

Důkazy, že viry se mohou účastnit spouštění myelomu. Myelom běžnější u pacientů s HIV a hepatitidou C. Lidský herpes virus 8 (HHV-8) nalezen v dendritických buňkách kostní dřeneš. RNA nalezena v krvi se specificitou pro opičí virus způsobující rakovinu SV40.

1998

- Pokračující výzkum směřován na roli vysokodávkové chemoterapie s autologní a allogenní transplantací. Rozsah benefitu a populace pacientů,

pro které je postup výhodný, jsou nadále nejisté. Prokázáno, že transplantace provedena v rámci úvodní (indukční) léčby má podobné výsledky jako transplantace při prvním relapsu.

- Delece chromozomu 13 prokázané jako faktor svědčící pro špatnou prognózu transplantace a některých jiných terapií.
- Nová studie opět potvrzuje, že je prednison dobrou volbou v udržovací léčbě s prodloužením remise. U alfa interferonu také prokázán určitý benefit charakteru prodloužení remise.

1999

- Thalidomid prokázán jako účinná antimyelomová léčba u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním.
- Zavedena miniallogenní transplantace jako méně toxická léčba, její cílem je dosáhnout reakce štěpu proti myelomu.
- Randomizovaná francouzská studie neprokázala žádný významný benefit dvojité autologní transplantaci ve srovnání s jednou transplantací.
- Delší následné sledování prokazuje, že pokračování v léčbě přípravkem Aredia po dobu 2 let má pozitivní vliv.

2000

Poprvé se objevilo několik slibných přístupů léčby myelomu. Nové klinické studie zahrnují thalidomidová analoga (např. lenalidomid nebo Revlimid®), analoga Adriamycin® s dlouhodobým účinkem (např. pegylovaný doxorubicin nebo Doxil®), trioxid arzeniku (Trisenox®), látky proti angiogeneš (např. inhibitor tyrozinkinázy VEGF), látky blokující buněčnou adhezi a inhibitory proteazomu (např. bortezomib nebo Velcade®).

2001

Nový systém klasifikace navržen u myelomu a spojených onemocnění

2002

- Známý účinnosti nových látek v klinických studiích včetně Velcade (Milennium, fáze III) a Revlimid (Celgene, fáze III).
- Thalidomid kombinovaný s dexamethasonem jako léčba myelomu první linie vede k odpovídavosti přibližně 70%.
- Ve Velké Británii uvádí společnost Medical Research Council (MRC) výsledky autotransplantace na

výročním setkání American Society of Hematology (ASH, Americké hematologické společnosti). Zjištěn celkový benefit, hlavně u pacientů s vysokým sérovým mikroglobulinem β_2 ($> 7,5$ mg/l).

2003

- Bortezomib (PS-341 nebo Velcade) schválen v US Food and Drug Administration (FDA, USA úřadem pro kontrolu potravin a léčiv) jako léčba relabovaného myelomu po minimálně dvou předchozích léčebných postupech.
- Výsledky autotransplantace MRC poskytují druhý randomizovaný soubor údajů svědčící pro benefit autotransplantace ve srovnání s chemoterapií o standardní dávce.
- Výsledky studie Intergrroupe Francophone du Myélome (IFM) srovnávající jednoduchou a dvojitou transplantaci ukazují celkový benefit dvojité transplantace po více než 4 letech následného sledování. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise již s první transplantací, však nebyl prokázán žádný benefit.
- Skupina Little Rock (Shaugnessy/Barlogie) prokazuje, že kostní onemocnění u myelomu je spojeno s produkcí určitého proteinu nazývaného DKK-1.

2004

- Výsledky randomizované studie ECOG srovnávající thalidomid plus dexamethason se samostatným dexamethasonem u myelomu bez předchozí léčby uvádí odpovědávost na úrovni 59% u kombinace ve srovnání s 41% u samostatného dexamethasonu (kritéria ECOG).
- Výsledky randomizované studie na více pracovištích srovnávající Velcade s dexamethasonem prokazují vyšší efekt přípravku Velcade (*rozebíráno v textu*).
- Přípravek Velcade v první linii ukazuje excelentní výsledky: 83% odpovědávost při léčbě přípravkem Velcade/dexamethasonem a 94% odpovědávost při léčbě kombinací Velcade/adriamycin/dexamethason a schopnost odebrat kmenové buňky s úspěšnou transplantací a uchycením štěpu.
- Zaveden nový systém stagingu myelomu, International Staging System (ISS, mezinárodní stagingový systém).

2005

- Dvě velké studie fáze III prokazují, že lenalidomid s dexamethasonem jsou lepší než samostatný dexamethason u relabujícího myelomu (doba do progresu > 15 měsíců ve srovnání s 5 měsíci).
- Přípravek Velcade dostává plné schválení FDA k léčbě pacientů s myelomem po 1 předchozím léčebném postupu.
- ISS, vyvinutý International Myeloma Working Group (IMWG, mezinárodní myelomovou pracovní skupinou) je publikován (*viz tabulka 5*).
- Mnoho nových látek ve stádiu časného vývoje.
- Přidání thalidomidu do standardního režimu melfalan/prednison ukazuje významný přidaný benefit. Probíhá několik přímých studií.

2006

- Vyvinuta a publikována nová kritéria odpovědi k hodnocení benefitu léčby.
- Lenalidomid (Revlimid) dostává schválení FDA k léčbě myelomu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů, kteří podstoupili alespoň 1 předchozí léčebný postup.
- Několik nových látek nadále ve vývoji.

2007

- FDA schvaluje doplňkové NDA k použití kombinace Velcade a Doxil v léčbě relabujícího nebo refraktérního myelomu u pacientů, kteří zatím nedostali Velcade a podstoupili alespoň 1 předchozí léčbu.
- Kombinace thalidomidu/dexamethasonu plus Doxilu srovnávána s kombinací thalidomidu/dexamethasonu ve studii fáze III u nově diagnostikovaného myelomu.

2008

- Thalidomid schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako součást režimu MPT (melfalan/prednison/thalidomid) v léčbě první linie.
- Velcade schváleno FDA jako součást režimu VMP (Velcade/melfalan/prednison) v léčbě první linie.
- Mnoho nových léků ve vývoji a probíhající studie. Inhibitor proteazomu druhé generace carfilzomib (PR-171 nebo Kyprolis®) vykazuje slibné výsledky v časných studiích.

- FDA schvaluje plerixafor (Mozobil®) v kombinaci s G-CSF k odběru kmenových buněk u autologní transplantace u pacientů s myelomem.

2009

- Vývoj nových léků pokračuje. Objevují se slibné výsledky z probíhajících studií inhibitorů proteazomu druhé generace Kyprolis a NP-0052; inhibitorů HDAC vorinostat a panobinostat; disruptoru HSP-90 tanespimycin; monoklonální protilátky elotuzumab; a imunomodulačního přípravku třetí generace (IMiD®) pomalidomid (Pomalyst®).
- Analýza IMWG ukazuje, že cytogenetické a FISH abnormality kombinované se stupněm ISS mají prognostický charakter. Některé nové léčby překonávají rizikové faktory spojené se špatnou prognózou.
- Pozitivní výsledky indukční léčby CyborC u nově diagnostikovaného myelomu.
- IMWG publikuje pokyny pro analýzu sérových volných lehkých řetězců a konsensus a doporučení k zobrazovacím metodám v diagnostice a sledování myelomu.
- Několik publikací Landgrena podporuje genetické prvky v patogenéze monoklonální gamopatie nejasného významu (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) a Weiss prokazuje, že MGUS předchází u většiny pacientů myelomu.

2010

- FDA schvaluje hodnocení rizika a strategii migrace (REMS), které cílem je zajistit bezpečné použití látek stimulujících erytropoézu (ESA), které mohou podporovat růst tumoru, zkracovat přežívání a zvýšit riziko kardiovaskulárních nežádoucích příhod.
- Předběžná identifikace erytropoetinových (Epo) receptorů na myelomových buňkách.
- Vývoj nových léků pokračuje. Objevují se slibné výsledky z probíhajících studií inhibitoru proteazomu druhé generace Kyprolis; inhibitorů HDAC vorinostat a panobinostat; monoklonální protilátky elotuzumab; a IMiD třetí generace pomalidomid (Pomalyst®).
- Několik studií podporuje lenalidomidovou udržovací léčbu.
- Léčba první linie s novými přípravky může být u vhodných pacientů stejně účinná jako transplantace.

- Zoledronová kyselina (Zometa®) může mít protimyelomový účinek. Efektivní zubní hygiena snižuje výskyt osteonekrózy čelisti (ONJ).
- Rajkumar prokazuje superioritu lenalidomidu s nízkodávkovým dexamethasonem ve srovnání s lenalidomidem a dexamethasonem o standardní dávce ve studii ECOG E4A03.
- Richardson publikuje pozitivní výsledky s indukční léčbou nově diagnostikovaného myelomu s RVD (Revlimid/Velcade/dexamethason).
- IMWG publikuje konsensus k allogenní transplantaci, dle kterého je postup vhodný pouze u myelomových pacientů v klinických studiích.

2011

- Schválení subkutánního (SC) podání přípravku Velcade založeno na studii fáze III vedené Moreauem (skupina IFM).
- San Miguel a Landgren vyjadřují potřebu redefinovat asymptomatický a doutnající vícečetný myelom (SMM) a léčit vysoce-rizikovou SMM.
- Palumbo publikuje nové paradigma léčby starších pacientů.
- Landgren a tým Národního institutu pro rakovinu (NCI) prokazují vyšší incidenci MDS a AML u pacientů s MGUS.
- Studie CAFE prokazuje, že balónková kyfoplastika je lepší než nechirurgické přístupy v léčbě bolestivých kompresivních fraktur obratlů.
- Kompletní odpověď (CR) po transplantaci kmenových buněk považována za „centrální prognostický faktor“ Španělskou myelomovou skupinou (GEMM).
- Italská skupina prokazuje korelaci CR s dlouhodobým PFS a OS u starších pacientů léčených novými přípravky.
- IMWG publikuje doporučení pro léčbu pacientů, kteří jsou kandidáty pro autologní transplantaci kmenových buněk.

2012

- Carfilzomib (Kyprolis) získává schválení FDA v léčbě pacientů s myelomem, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebné postupy, včetně bortezomibu a IMiD, a u kterých došlo k progresi onemocnění do 60 dnů od poslední terapie.

- IMWG publikuje údaje o progresi a přežívání po léčbě IMiDy a bortezomibem a stanovuje referenční bod 9měsíční mediánové OS.
- IMWG publikuje konsensus týkající se plazmocytové leukémie včetně diagnostických požadavků, kritérií odpovědi a doporučení k léčbě.
- Studie se 4 léky EVOLUTION (bortezomib, dexamethason, cyklofosamid a lenalidomid) prokazuje nulový benefit a výraznější toxicitu než režimy se 3 léky, VCD a VDR.
- Faham publikuje článek o detekci cirkulujících myelomových buněk v periferní krvi u 93 % pacientů testovaných s vysoce výkonným sekvenováním DNA a RNA.
- Studie carfilzomibu v kombinovaných terapiích (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) a pomalidomidu v kombinovaných terapiích (Pd, PKD, PCyPred, BixinPD, PCyD, PVDd) prokazují jejich účinnost jako „platformových“ léků.
- První studie perorálních inhibitorů proteazomu, MLN9708 (ixazomib) a ONX0912 (oprozomib).
- První studie monoklonální protilátky anti-CD 38, daratumumabu, prokazují aktivitu jednoho agens.

2013

- Pomalidomid (Pomalyst) získává schválení FDA v léčbě pacientů s myelomem, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebné postupy, včetně lenalidomidu a bortezomibu, a u kterých došlo k progresi onemocnění do 60 dnů od poslední terapie.
- První studie monoklonální protilátky anti-CD, SAR650984, prokazují aktivitu jednoho agens.
- Mateos et al. publikují výsledky studie srovnávající lenalidomid s dexamethasonem proti observaci u vysoce-rizikové SMM. Doba do progresu (TTP) a celkové přežití (OS) významně delší v rameni lenalidomid/dexamethason.
- Studie IFM FIRST prokazuje superioritu kontinuálního lenalidomidu/dexamethasonu nad MPT nebo lenalidomidem/dexamethasonem po dobu 18 měsíců a vytváří tak základ pro pozdější schválení EMA léčby první linie lenalidomidem.
- Kombinace bortezomib, dexamethason a inhibitor HDAC panobinostat pro relabující/refrakterní myelom zlepšuje přežívání bez progresu ve srovnání s bortezomibem/dexamethasonem.
- Dvě studie prokazují, že progresu SMM do aktivního onemocnění se významně liší dle základního cytogenetického podtypu onemocnění.

- Paiva et al. publikují imunofenotypizační algoritmus sloužící k identifikaci nově diagnostikovaného myelomu se vzorcem podobným MGUS a dlouhodobou léčbu onemocnění.
- Dispenzieri et al. reklasifikují SMM s nejvyšším rizikem na aktivní MM vyžadující léčbu.

2014

- Palumbo publikuje metaanalýzu druhých primárních malignit s léčbou lenalidomidem a identifikuje zvýšené riziko spojené s kombinací melfalan/lenalidomid, ne však s kombinací lenalidomid/cyklofosamid nebo lenalidomid/dexamethason.
- Drake et al. zjišťují, že kortikální mikroarchitektura je u pacientů MGUS ve srovnání s kontrolami stejného věku oslabena.
- Nové metody detekce minimálního reziduálního onemocnění (MRD) multiparametrickou průtokovou cytometrií a hlubokým sekvenováním zvyšují sensitivitu při kvantifikaci odpovědi na léčbu.
- FDA schvaluje použití španělského průtokového hodnocení MRD jako nového cílového parametru v klinických studiích u myelomu.
- Palumbo et al. zjišťují, že kontinuální léčba zlepšuje PFS1, PFS2 a OS ve srovnání s léčbou o fixní délce.
- Test Hevylite® schválen FDA k použití u myelomu IgA a IgG.
- Russell publikuje průkaz principu systémové onkolytické viroterapie s virem spalniček.
- IMWG publikuje aktualizovaná kritéria pro diagnostiku myelomu definující SMM s ultravysokým rizikem jako myelom.

2015

- FDA schvaluje lenalidomid (Revlimid) v léčbě první linie na základě studie FIRST, s doporučením provádět odběr kmenových buněk pouze po 4 cyklech léčby, pečlivě sledovat krevní obraz a riziko SPM po transplantaci.
- IMWG publikuje zprávu o nástroji na geriatrické hodnocení vyvinutém skupinou Palumbo et al.
- IMWG publikuje konsensus o roli vyšetření MRI při léčbě pacientů s myelomem.
- FDA schvaluje panobinostat (Farydak®) v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem v léčbě pacientů s vícečetným myelomem, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí režimy, včetně bortezomibu a IMiD.

Epidemiologie

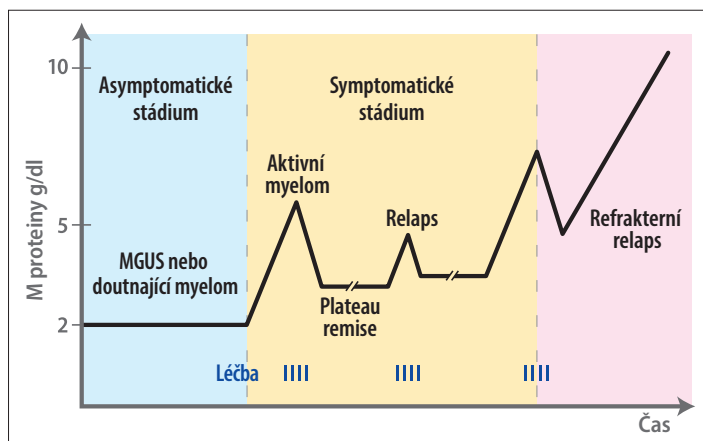
Na světě žije asi 230 000 pacientů s myelomem. Každý rok je diagnostikováno přibližně 114 000 nových případů. Myelom je druhou nejčastější malignitou krve a představuje asi 12 % všech diagnostikovaných hematologických malignit. Incidence se u jednotlivých krajín liší, od nízkých hodnot < 1/100 000 v Číně k přibližně 4/100 000 ve většině industrializovaných západních zemích. Incidence myelomu s věkem stoupá. Lepší diagnostické techniky a vyšší průměrný věk populace můžou částečně vysvětlit narůstající incidenci za posledních několik desetiletí. Trend směřující k častějšímu výskytu myelomu u pacientů ve věku nižším než 55 let může svědčit pro důležité průmyslové kauzální faktory za posledních 60 let. Několik nedávných studií vyhodnotilo kauzální efekt a predispozice k myelomu, MGUS a spojeným onemocněním. Expozice prostředí a profesionální kontakt s toxickými chemikáliemi jsou jednoznačně kauzální faktory. Požárníci, jiní pracovníci záchranných služeb a osoby s různými povoláními, které přichází do kontaktu s toxickými látkami jako farmáři a pracovníci na farmách, a osoby obézní mají vyšší riziko rozvoje myelomu. Konzumace mořských plodů kontaminovaných těžkými kovy a/nebo chemikáliemi může být rizikovým faktorem myelomu. Několik onemocnění včetně poruch imunitního systému a infekcí můžou být základními a/nebo spouštěcími faktory. Několik studií je zaměřeno na genetické rizikové faktory myelomu.

Patofyziologie

Nekontrovaný růst myelomových buněk má mnohé důsledky včetně:

- destrukce skeletu,
- selhání kostní dřeně,
- zvýšený objem a viskozita plazmy,
- potlačení produkce normálního imunoglobulinu,
- renální selhání.

Obrázek 4. Fáze onemocnění



Onemocnění však může být mnoho let asymptomatické, jak je uvedeno v diskusi MGUS. V symptomatické fázi je nejčastějším úvodním příznakem bolest kostí. Sérový a/nebo močový M-protein je zvýšen a typicky v době stanovení diagnózy roste. (Nezapomínejte: „M“ označuje monoklonální, myelomový, monoklonální imunoglobulin a M-složku. Nejsou zcela identické, ale používají se jako synonyma.) Celkový charakter fází onemocnění u pacientů s myelomem je znázorněn na obrázku 4. Může dojít k několika obdobím odpovědi a remise. Patofyziologie myelomu je shrnuta v tabulce 2 schematickou formou.

Kostní onemocnění

Od prvního popsání myelomu v roce 1844 si byli lékaři vědomi neobvyklého a unikátního typu kostního onemocnění. Až donedávna nebyly mechanismy zcela jasné. Prvním vodítkem byla přítomnost myelomových buněk a zvýšeného počtu osteoklastů v místě kostní destrukce. Chápání mechanismů pokročilo od zjištění, že myelomové buňky produkují faktory aktivující osteoklasty (OAF), až po stanovení místních cytokinů jako IL-1 β , IL-6, and TNF- α a - β ; chemokinů jako MIP- α , a procesů adheze buňka-buňka zahrnujících β 3 integrin. Všechny zmiňované mechanismy vedou ke

Tabulka 1. Definice MGUS a myelomu

NÁZEV	DEFINICE
Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)	• paraprotein je přítomen, ale obvykle < 30 g/l • žádné známky CRAB ani jiných známek aktivního myelomu • monoklonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10 %
Doutnající mnohočetný myelom (SMM)	• vyšší úroveň onemocnění než MGUS: M-komponenta v séru může být > 3 g/dl a/nebo plazmatické buňky v kostní dřeni v rozmezí 10 až 60 %, avšak • žádné známky CRAB ani jiných známek aktivního myelomu
Časný aktivní myelom	• > 60 % plazmocytů v kostní dřeni • poměr volných lehkých řetězců > 100 • >1 fokální léze na vyšetření MRI
Aktivní myelom	• je přítomen paraprotein a • jedna nebo více známek „CRAB“ a/nebo známek poškození orgánů*

*Poškození orgánů klasifikované jako „CRAB“ nebo jakékoli jiné závažné klinické problémy spojené s postupujícím myelomem, jako jsou například rekurentní infekce nebo neuropatie bez vztahu k léčbě

C – nárůst hladiny vápníku (> 10 mg/dl)

R – renální dysfunkce (kreatinin > 2 mg/dl nebo kreatininová clearance < 40 ml/min)

A – anémie (hemoglobin < 10 g/dl nebo pokles z normální hladiny pacienta > 2 g/dl)

B – kostní onemocnění (jedna nebo více osteolytických lézí detekovaných na skeletální radiografii, WBLC CT nebo /CT)

Pro diagnózu symptomatického myelomu je nutná přítomnost jedné nebo více známek „CRAB“ nebo jiný závažný problém

Tabulka 2. Schéma patofyziologie

Skeletální nález	• Solitární nebo vícečetné osteolytické léze • Difúzní osteoporóza (osteopenie)
Spojené vlivy na destrukci kostí	• Zvýšená hladina sérového vápníku • Hyperkalcurie (zvýšená hladina vápníku v moči) • Zlomeniny kostí • Pokles výšky (kolaps obratlů)
Extramedulární (extraskelální) myelom	• Poškození měkkých tkání, nejčastěji na hlavě / v oblasti krku (např. nasofarynx); také játra, ledviny a jiné měkké tkáně včetně kůže
Periferní krev	• Anémie • Abnormální koagulace • Leukopenie • Trombocytopenie • Plazmocytární leukemie • Cirkulující plazmocyty • Cirkulující monoklonální B-lymfocyty (prekurzory myelomových buněk)
Změny plazmatických proteinů	• Hyperproteinémie (zvýšená hladina proteinů) • Hypervolémie (větší objem) • Monoklonální imunoglobuliny (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM nebo pouze lehké řetězce) • Zúžená aniontová mezera (nízká sérová hladina sodíku) • Zvýšená hladina sérového β2-mikroglobulinu • Snížený sérový albumin • Zvýšená sérová hladina IL-6 a C-reaktivního proteinu (CRP)
Renální abnormality	• Proteinurie, odličky bez leukocytů nebo erytrocytů • Tubulární dysfunkce s acidózou (Fanconiho syndrom) • Urémie (selhání ledvin) • Amyloidóza nebo nemoc z ukládání lehkých řetězců a renální dysfunkce

zvýšení počtu a aktivity osteoklastů. Látka nazývaná RANK ligand (RANKL) byla identifikována jako kritický mediátor aktivace osteoklastů. V současnosti rozumíme mnoha podrobnostem kostního onemocnění u myelomu. Bylo identifikováno několik cílů nejlepších přístupů.

Kromě aktivace osteoklastů je další charakteristickou funkcí myelomového kostního onemocnění inhibice osteoblastů, které jsou zodpovědné za tvorbu nové kosti a hojení kosti. „Propojení“ mezi funkcí osteoklastů a osteoblastů je důležité pro normální remodelaci a rekonstrukci kosti. Mechanismy odpovědné za „odpojení“ u myelomu jsou předmětem výzkumu. Důležitým novým zjištěním je fakt, že statiny snižující hladinu cholesterolu (inhibitory reduktázy HMG-CoA, např. Lipitor®, Mevacor®) mohou zvýšit aktivitu osteoblastů a podpořit hojení kosti. Bortezomib i lenalidomid podporují kostní hojení a vykazují silnou antimyelomovou aktivitu. V současnosti probíhají studie dále hodnotící benefit několika nových kostních terapií.

Anémie

Anémie je charakteristickým znakem myelomu. I když je jednoduché fyzické vytlačení erytrocytárních prekursorů nepochybně faktorem, specifická inhibice produkce erytrocytů cytokiny mikroprostředí a vlivy adhezivních molekul představují funkčnější vysvětlení. Dva výzkumné týmy popsali účast hepcidinu (peptidového hormonu řídícího regulaci železa) u anémie způsobené myelomem. Jejich výzkum byl založen na hypotéze, že interleukin 6 (IL-6) a určité kostní morfogenetické proteiny (BMP), cytokiny produkované v myelomu, jsou také regulátory hepcidinu. Ke zlepšení anémie tudíž dochází při úspěšné léčbě myelomu. Rekombinantní Epo (např. Epogen® nebo Procrit®) je třeba používat opatrně v kontextu zpráv o spojení Epo se zvýšeným růstem tumoru, sníženým přežíváním pacientů s rakovinou a identifikaci receptorů Epo na myelomových buňkách.

Renální dysfunkce

Narušení funkce ledvin je běžnou komplikací u pacientů s myelomem. To však neznamená, že každý pacient bude mít tento problém. U některých pacientů vedou myelomové proteiny, hlavně Bence-Jonesovy lehké řetězce, k renálnímu poškození různými mechanismy od tubulárního poškození v důsledku velkých akumulací precipitovaných lehkých řetězců k vlivům myelomových proteinů ukládaných v podobě amyloidu a selektivnímu tubulárnímu poškození při metabolických efektech tzv. Fanconiho syndromu. Fanconiho syndrom je typ selektivního poškození ledvinových tubulů s únikem aminokyselin a fosfátů do moči, co může vést k metabolickému kostnímu onemocnění.

Další důležité faktory spojené s renální dysfunkcí u pacientů s myelomem jsou zvýšené hladiny vápníku a/nebo kyseliny močové, infekce a vlivy léků jako nefrotoxická antibiotika, nesteroidní antiflogistika (NSAID) nebo kontrastní látky či barviva používaná při diagnostických studiích. Důležitým zjištěním je potenciálně toxický účinek kontrastních látek založených na gadolinu používaných při vyšetřeních MRI. Pacienti s renálními problémy by si měli se svými lékaři promluvit o použití gadolinia. Povědomí o potenciálním poškození ledvin a zajištění dostatečného příjmu tekutin jsou obzvláště důležité u pacientů s myelomem v rámci prevence škodlivých vlivů různých faktorů.

Dysfunkce jiných orgánů

Myelomové buňky se mohou hromadit v kostní dřeni a/nebo různých tkáních a vést k širokému spektru komplikací.

- **Neurologické účinky** – Nervová tkáň je u pacientů s myelomem často postižena přímým protilátkovým účinkem myelomových proteinů proti nervům (např. myelinovým pochvám) nebo hromaděním amyloidových vláken na nervech, co narušuje funkci těchto struktur. Tyto vlivy

vedou k periferním neuropatiím, které je nutné odlišit od jiných forem neuropatie jako diabetes melitus nebo primárních neurologických onemocnění jako roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc a mnohé jiné. Vzhledem na zvýšenou náchylnost pacientů na infekci jsou virové infekce nervových tkání dosti časté, hlavně varicella zoster (pásový opar), herpes zoster (opar), virus Epstein-Barrové (mononukleóza) nebo cytomegalovirus, které mohou vést k Bellově obrně (částečná paréza obličejů) nebo jiným komplikacím.

- **Plazmocytomy** – V kosti i měkké tkáni můžou plazmocytomy vést ke kompresi nebo útlaku nervů, míchy nebo dokonce mozkové tkáně. Tento útlak často představuje akutní zdravotní stav a vyžaduje okamžitou léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů, radioterapie nebo neurochirurgický výkon.
- **Infekce** – Predispozice k infekcím je kromě výrazné tendence ke kostnímu onemocnění možná nejtypičtější charakteristikou pacientů s myelomem. Mechanismy odpovědné za náchylnost na infekce nejsou zcela chápány. Přítomnost aktivního myelomu v kostní dřeni vede k narušení normální imunitní funkce včetně inhibice produkce normálních protilátek (co se odráží v hypogamaglobulinémii), narušené funkci T-lymfocytů a aktivované, ale aberantní funkci monocytů/makrofágů. Některé studie naznačují, že faktory spojené s aktivovanými makrofágy zvyšují aktivitu myelomu a inhibují normální produkci imunoglobulinů a funkci T-lymfocytů.

Myelomoví pacienti jsou náchylní na virové infekce a infekce „obalenými“ bakteriemi jako pneumokok. V kontextu neutropenie a vlivů vysoko-dávkové chemoterapie s přidánými místními vlivy implantovaných katétrů (např. Hickmanův nebo Groshonův katétr nebo PICC) může u pacientů s myelomem podstupujících léčbu dojít k širokému spektru bakteriálních, mykotických a oportunních infekcí.

Klíčové aspekty infekcí u pacientů s myelomem jsou souhrnně následující:

- **Snížená imunita v důsledku přítomnosti myelomu**
- **Nižší hladina leukocytů** kvůli nahromadění hmoty myelomu v kostní dřeni a/nebo v důsledku léčby.

Infekci nebo suspektní infekci neignorujte. Vyhodnocení potřeby okamžité antibiotické a/nebo antivirové léčby vyžaduje co nejrychlejší došetření. Mnozí pacienti jsou zvyklí mít léčbu po ruce pro případ akutního stavu.

Tabulka 3. Typy monoklonálního proteinu (%)*

%		Celkem
1. Sérum		75 %
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Moč (Bence Jones nebo pouze lehké řetězce) typy κ a λ		11 %
3. Dva nebo více monoklonálních paraproteinů		2 %
Pouze těžké řetězce (G nebo A)	< 1	
Bez monoklonálního paraproteinu	1	
4. IgM (zřídka u myelomu, typicky spojen s Waldenströmovou makroglobulinémií)		12 %
Celkem		100 %

* Zahrnuje různé typy MGUS a myelomu spolu s Waldenströmovou makroglobulinémií.
Zdroj: Údaje založené na 1 827 pacientech s myelomem sesbírané a analyzované autory Pruzanski a Ogrzylo, 1970.

Typy myelomu

Typ vytvářeného monoklonálního proteinu se u jednotlivých pacientů liší. Nejčastějším je IgG, nejméně častým je IgE. Tabulka 3 uvádí procentuální poměry různých typů myelomu. Každý typ je spojen s mírně odlišným vzorcem onemocnění. Například: myelom IgA je častěji spojen s onemocněním mimo kost (extramedulární onemocnění), kdežto myelom IgG je častěji spojen s plazmocytární leukémií a poškozením ledvin.

Klinické příznaky

Asi 70 % pacientů s myelomem přichází kvůli bolesti různé intenzity, často ve spodní části zad nebo žeber. Náhlá silná bolest může být známkou fraktury nebo kolapsu těla obratle. Častý je celkový diskomfort a vážná stížnost. Významná ztráta hmotnosti je vzácná.

Neutropenie a hypogamaglobulinémie (imunoparéza) zvyšují pravděpodobnost infekcí. I když je pneumokoková pneumonie klasickou infekcí spojenou s myelomem při příchodu pacienta, jiné bakterie jako streptokoky a stafylokoky jsou také často izolovány. Objevují se také hemofilové infekce a infekce herpes zoster.

Hyperkalcémie, zjišťována v minulosti u 30 % pacientů při stanovení diagnózy, vede k únavě, žízní a nevolnosti. Precipitace solí vápníku vede k poklesu ledvinových funkcí. V posledních letech poklesla incidence hyperkalcémie u nově diagnostikovaných pacientů na 10 %–15 %, pravděpodobně kvůli časnějšímu stanovení diagnózy. V Latinské Americe a některých částech Asie, kde je běžné pozdní stanovení diagnózy, zůstává hyperkalcémie častější.

Hyperviskozita způsobená vysokými hladinami myelomového proteinu může vést k problémům jako vznik modřin, krvácení z nosu, rozmazané vidění, bolesti hlavy, gastrointestinální krvácení, spavost a různé ischemické neurologické příznaky způsobované sníženým přísunem krve a kyslíku do nervové tkáně. K hyperviskozitě dochází u < 10 % pacientů s myelomem a asi u 50 % pacientů s Waldenstömovou makroglobulinémií (všichni mají IgM paraprotein nebo M-komponentu). Zvýšené krvácení se často exacerbuje trombocytopénií i navázáním monoklonálních proteinů na koagulační faktory a/nebo trombocyty.

Poškození nervového systému může vést k specifickým příznakům v závislosti od polohy postižených nervů. Obzvláště časté problémy jsou komprese míchy, meningitida a syndrom karpálního tunelu. I když jsou první dvě komplikace způsobeny vznikem plazmocytového tumoru nebo infiltrací, syndrom karpálního tunelu je obvykle způsoben depozicí amyloidu (depozice Bence-Jonesových proteinů ve speciální beta struktuře).

Staging a prognostické faktory

Prognóza myelomu závisí od počtu a specifických vlastností myelomových buněk u daného pacienta. Tyto specifické vlastnosti zahrnují rychlost růstu myelomových buněk, rychlost produkce monoklonálních proteinů a produkci nebo nepřítomnost produkce různých cytokinů a chemikálií, které poškozují nebo významně omezují jiné tkáně, orgány nebo tělesné funkce. Systém stagingu Durie-Salmon byl vyvinut v roce 1975 (viz tabulka 4). Tento systém spojuje hlavní klinické parametry v korelaci s měřenou hmotou myelomových buněk (celkový počet myelomových buněk v těle). Systém stagingu Durie-Salmon je nadále používán po celém světě, primárně díky jeho přímé korelaci s individuálními klinickými známkami pacienta. Pacienti stupně I mají doutnající onemocnění. Pacienti stupně II a III mají aktivní myelom. V roce 2005 byl vyvinut systém stagingu skupinou IMWG sponzorovanou IMF. Byly sesbírány klinické a laboratorní údaje od 10 750 předtím neléčených

Tabulka 4. Durieho-Salmonův systém stagingu

STÁDIUM	KRITÉRIA	MASA MYELOMOVÝCH BUNĚK (miliardy myelomových buněk/m ²)*
Stádium I (nízká hustota buněk)	<i>Všechna následující kritéria:</i> • hodnota hemoglobinu > 100 g/l • hladina vápníku v séru normální nebo < 10,5 mg/dl • na rentgenu normální struktura kostí (stupeň 0) nebo pouze jediný kostní plazmocytom • Nízká úroveň produkce M-komponenty Hladina IgG < 5 g/dl; Hladina IgA < 3 g/dl Močové lehké řetězce – M-komponenta při elektroforéze < 4 g/24 h	600 miliard*
Stádium II (střední hustota buněk)	<i>Nehodí se do stádia I ani do stádia III</i>	600 až 1 200 miliard*
Stádium III (vysoká hustota buněk)	<i>Jedno nebo více následujících kritérií:</i> • hodnota hemoglobinu < 85 g/l • hladina vápníku v séru > 12 mg/dl • pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky (stupeň 3) • Vysoká úroveň produkce M-komponenty Hladina IgG > 7 g/dl; Hladina IgA > 5 g/dl Močové lehké řetězce – M-komponenta při elektroforéze < 12 g/24 h	> 1 200 miliard*
Subklasifikace (bud' A, nebo B)	• A: relativně normální renální funkce (sérová hladina kreatininu) < 2,0 mg/dl • B: abnormální renální funkce (sérová hladina kreatininu) > 2,0 mg/dl <i>Příklady: stádium IA (malá myelomová masa s normální renální funkcí); stádium IIIB (velká myelomová masa s abnormální renální funkcí)</i>	

*myelomové buňky v celém těle

symptomatických pacientů s myelomem ze 17 institucí, včetně pracovišť v Severní Americe, Evropě a Asii. Byly hodnoceny potenciální prognostické faktory pomocí různých statistických technik. Sérový $\beta 2$ mikroglobulin (S β 2M), sérový albumin, hladina trombocytů, sérový kreatinin a věk se ukázaly jako významné prediktory přežívání a byly tudíž podrobeny další analýze.

Kombinace sérového $\beta 2$ mikroglobulinu a sérového albuminu poskytla nejsilnější jednoduchou a reprodukovatelnou třístupňovou klasifikaci. ISSS byl plně validován. Je uveden v tabulce 5. ISS byl dále validován průkazem účinnosti u pacientů v Severní Americe, Evropě a Asii, u pacientů mladších a starších než 65 let, se standardní léčbou nebo autotransplantací a byl srovnán se systémem stagingu Durie-Salmon. ISS je jednoduchý, založený na jednoduše použitelných proměnných (sérový $\beta 2$ M a sérový albumin) a byl zaveden do široké praxe.

Tabulka 5. Mezinárodní systém stagingu (ISS)

STÁDIUM	HODNOTY
Stádium 1	$\beta 2$ M < 3,5 mg/l ALB $\geq$ 3,5 g/dl
Stádium 2	$\beta 2$ M < 3,5 mg/l ALB < 3,5 g/dl nebo $\beta 2$ M = 3,5–5,5 mg/l
Stádium 3	$\beta 2$ M > 5,5 mg/l

$\beta 2$ M = sérový $\beta 2$ mikroglobulin, ALB = sérový albumin

Myelom lze dále klasifikovat na základě genetického rizika pomocí molekulární fluorescence, hybridizace in situ (FISH) a cytogenetických charakteristiky identifikovaných v myelomových buňkách kostní dřeně. Taková klasifikace může mít důležité implikace pro léčbu. Onemocnění s vyšším rizikem je definováno jako přítomnost jedné z následujících genetických mutací: t(4;14), t(14;16), t(14;20), delece 17p by FISH nebo delece chromozomu 13 či hypodiploidita konvenčními meta-fázickými cytogenetickými metodami. Na genetické riziko má velmi výrazný vliv zvolená léčba. Například – přítomnost t(4;14) v minulosti považována za rizikový faktor se špatnou prognózou je ve velké míře zavedením kombinovaných režimů s přípravkem Velcade (bortezomib) překonána. U pacientů s t(4;14) bylo v několika studiích s Revlimidem také prokázán pozitivní vliv režimů obsahujících lenalidomid. Nedávná zpráva z francouzské skupiny IFM naznačuje, že přítomnost t(14;16) již není v jejich studiích prediktivní prognostický faktor. Zjištění IFM publikované v únoru 2015 uvádí, že u časného relapsu je Pomalyst účinnou léčbou pacientů s delecí 17p. Vývojem a hodnocením prochází nové a lepší systémy klasifikace rizika. Díky nim bude možné zajistit lepší výběr léčby na základě dokumentovaných výsledků léčby s novými kombinovanými přístupy.

Jedním takovým novým systémem klasifikace rizika je profilování genové exprese na základě microarray (GEP), které se používá ke zhodnocení rizika u pacientů s myelomem při stanovení diagnózy i při relapsu. Přibližně 15 % nově diagnostikovaných pacientů hodnocených s GEP v klinických studiích vykazuje dle GEP vysoké riziko. U takových pacientů je kratší kompletní remise, přežívání bez příhod a OS. I když má GEP potenciál dále rozšířit stanovení prognózy rizika za hranice standardní cytogenetiky (karyotypizace) a FISH, jeho použití je v současné době omezené nedostatkem uniformních platform v mnoha centrech po celém světě a širokou nedostupností.

Definice klinické odpovědi

Ke klasifikaci odpovědi jsou doporučována uniformní kritéria odpovědi IMWH (viz tabulka 6). Zlepšení M-komponenty musí být spojeny se známkami klinického zlepšení (jako pokles bolesti kostí a/nebo nárůst hladiny erytrocytů). Vyšší procentuální regrese však automaticky nezajišťuje delší přežívání. Když přetrvává reziduální onemocnění, výsledek závisí od charakteristik zbývajících myelomových buněk rezistentních na léčbu. Tyto zbývající myelomové buňky mohou (ale nemusí) mít tendenci k okamžitému růstu (relaps). Pokud nedojde k opětovnému růstu, nastupujte tzv. „fáze plateau“: reziduální, ale stabilní onemocnění. Frakce rezistentních myelomových buněk primárně závisí na vnitřních molekulárních vlastnostech individuálního myelomu a zátěži nebo stupni tumoru před léčbou. Odpovídající pacienti přejdou za ideálních podmínek ze stavu spojeného s vysokým rizikem do nízkého rizika, ideálně do stavu bez známek myelomu, nebo dosáhnout stabilní fáze plateau s měřitelným reziduálním onemocněním. Doba potřebná k dosažení fáze plateau je proměnlivá a může trvat 3 až 6 měsíců (rychlá odpověď) nebo 12 až 18 měsíců (pomalá odpověď). (Viz obrázek 4.)

Se zlepšením léčby se zvýšila důležitost co nejpřesnějšího hodnocení odpovědi na léčbu. Kromě hloubky odpovědi dle PR ($\geq 50\%$ zlepšení), VGPR ($\geq 90\%$) nebo CR (100 % pokles monoklonálního proteinu) (viz tabulka 6) je nutné zvážit i hlubší odpovědi a trvání odpovědi. Se zvyšující účinností nových kombinovaných léčeb je nyní nutné přidat pojmy „minimální reziduální onemocnění (MRD)“ a „MRD negativní“ do kritérií odpovědi – koncepty, které byly v minulosti u myelomu považovány za nedosažitelné a neměřitelné. Minimální úroveň onemocnění lze nyní dosáhnout a ověřit pomocí sekvenování nové generace a průtokové cytometrie nové generace – vysoce citlivého a specifického nového typu průtokové cytometrie prováděné u kostní dřeně, který byl vyvinut na Univerzitě Salamanca, Španělsko. FDA schválila tento nový 8barevný průtokový test jako standardní způsob měření hloubky odpovědi v klinických studiích myelomu v USA. Kromě toho bude do kritérií odpovědi zahrnut nový test – test těžkých/lehkých řetězců, jako marker nízké úrovně aktivity onemocnění. Nová kritéria odpovědi IMWG definující MRD a testy používané k ověření odpovědi jsou zpracovávána v době přípravy této publikace.

Důležité pojmy jsou:

- TTP – Doba do progresu: doba od začátku léčby až do relapsu.
- PFS – Přežívání bez progresu: délka přežívání, kdy je pacient celou dobu v remisi*.
 - PFS1 – Definováno dle Palumba – doba od začátku léčby až do prvního relapsu.
 - PFS2 – Doba od začátku léčby do druhého relapsu zahrnující trvání první a druhé remise.

*Za remisi je obecně považována alespoň částečná odpověď (PR, $\geq 50\%$ zlepšení), která trvá minimálně 6 měsíců.

Léčba

Vyloučení MGUS nebo asymptomatického myelomu

Prvním a nejdůležitějším kritériem je stanovit, jestli je léčba potřebná. Pacienty s MGUS a asymptomatickým nebo doutnajícím vícečetným myelomem (viz tabulka 1) je třeba sledovat, nevyžadují léčbu. Existuje několik klinických studií, kterých cílem je zjistit, jestli je možné posílit imunitní regulaci časného myelomu nebo snížit pravděpodobnost aktivace onemocnění.

Tabulka 6. Uniformní kritéria odpovědi IMWG – CR a jiné kategorie odpovědi

SUBKATEGORIE ODPOVĚDI	KRITÉRIA ODPOVĚDI ^a
sCR	CR definována níže plus • Normální poměr FLC a • Nepřítomnost klonálních buněk v kostní dřeni ^b dle imunohistochemie a imunofluorescence ^c
CR	• Negativní imunofixace séra a moči a • Vymizení plasmocytomů v měkkých tkáních a • $\leq 5\%$ plasmocytů v kostní dřeni ^b
VGPR	• Sérový a močový M-protein detekovatelný imunofixací, ne však elektroforézou nebo • 90 % nebo vyšší pokles v sérové hladině M-proteinu plus močová hladina M-proteinu < 100 mg za 24 h
PR	• $\geq 50\%$ pokles sérové hladiny M-proteinu a pokles množství M-proteinu v moči za 24 hodin o $\geq 90\%$ nebo na < 200 mg za 24 h • Pokud nejsou sérový a močový M-protein měřitelné, místo kritérií pro M-protein je nutný $\geq 50\%$ pokles rozdílu mezi zahrnutými a nezahrnutými hladinami FLC • Pokud nejsou sérový a močový M-protein měřitelné a sérová hladina volných lehkých řetězců také není měřitelná, místo kritérií pro M-protein je nutný $\geq 50\%$ pokles plasmocytů, pokud byl výchozí procentuální poměr plasmocytů v kostní dřeni $\geq 30\%$. Kromě výše uvedených kritérií je také nutný $\geq 50\%$ pokles velikosti měkkotkáňových plasmocytomů (pokud jsou přítomné ve výchozí úrovni).
SD	Nesplnění kritérií pro CR, VGPR, PR nebo progresivní onemocnění (není doporučováno jako indikátor odpovědi; stabilitu onemocnění nejlépe popisuje odhad doby do progresu)

Zkratky: CR = kompletní odpověď; FLC = volný lehký řetězec; PR = částečná odpověď; SD = stabilní onemocnění;
sCR = striktní kompletní odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď

a – Všechny kategorie odpovědi vyžadují dvě po sobě následující vyhodnocení před zavedením jakékoli nové léčby.

Všechny kategorie také vyžadují nepřítomnost známek progresivního onemocnění nebo nových kostních lézí, pokud byla provedena rentgenová vyšetření. Radiografické studie nejsou ke splnění těchto podmínek nutná.

b – Potvrzení opakovanou biopsií kostní dřene není nutné.

c – Přítomnost/nepřítomnost klonálních buněk je založena na poměru κ/λ . Abnormální poměr κ/λ stanovený imunohistochemicky a/nebo imunofluorescenčně vyžaduje analýzu minimálně 100 plasmocytů.

Abnormální poměr odražející přítomnost abnormálního klonu je poměr $\kappa/\lambda > 4:1$ nebo $< 1:2$.

Důležité jsou dvě dokončené studie: studie španělské studie (PETHEMA) pro vysoce rizikový SMM, ve které byli pacienti sledováni nebo léčeni lenalidomidem a dexamethasonem, a studie NCI s carfilzomibem, lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů s vysoce rizikovým SMM. Ve španělské studii došlo k progresi onemocnění později a významnému zlepšení OS po 3 letech u pacientů léčených lenalidomidem a dexamethasonem v nízké dávce ve srovnání se sledovanými pacienty. V pilotní studii NCI prezentované na ASH 2014 vedla kombinace carfilzomibu, lenalidomidu a dexamethasonu u 12 zařazených pacientů ke kompletní odpovědi ve 100 %. Kromě toho bylo 11 z 12 pacientů s odpovědí MRD negativní. V současnosti jsou sledováni s cílem stanovit délku negativity MRD.

Velká probíhající kombinovaná studie ECOG/SWOG se začátkem v roce 2010 zahrnovala pacienty s vysoce rizikovým SMM randomizovaných do skupiny užívající lenalidomid proti placebu. U pacientů s vysoce rizikovým SMM je k dispozici mnoho jiných studií, některé z nich zahrnují experimentální přípravky. Doposud však není obecně akceptovaná definice vysoce rizikového SMM. Kritéria vysoce rizikového SMM se v jednotlivých studiích liší, standardizovat definici je tudíž těžké.

IMWG nedávno publikovala aktualizovaná kritéria pro diagnostiku myelomu (Rajkumar SV et al., *The Lancet*), které cílem bylo přesně identifikovat „podskupinu pacientů s doutnajícím vícečetným myelomem a biologickou malignitou s bezprostředním rizikem rozvoje známek CRAB“. Validovaná kritéria pro SMM s „ultravysokým rizikem“ jsou definována následovně:

- minimálně 60 % plasmacelularita kostní dřeně;
- poměr zahrnutých a nezahrnutých volných lehkých řetězců alespoň 100;
- 2 nebo více fokálních lézí na vyšetření MRI.

Jelikož bylo u těchto kritérií individuálně prokázáno riziko progresu do aktivního onemocnění do 18 měsíců až 2 let 80 % nebo víc, kterékoli z nich je považováno za „událost definující myelom“. *Z toho důvodu je asymptomatické pacienty splňující tato kritéria je třeba považovat za pacienty s časným aktivním myelomem a léčit je. Jednoduchá observace se nedoporučuje.* Jedná se o zásadní posun paradigmatu u myelomu, jelikož dle předchozích doporučení se asymptomatictí pacienti sledovali, dokud se neprojevovalo jedno nebo více kritérií CRAB. Jelikož neexistují žádné léčebné nástroje bránící progresi onemocnění a schopné potenciálně myelom vyléčit, než způsobí poškození koncových orgánů, je nutné zasáhnout v časných stádiích aktivního onemocnění.

Specifická antimyelomová léčba se doporučuje po rozvoji aktivního myelomu, pro který bude svědčit nárůst M-komponenty a/nebo rozvíjející se či bezprostřední klinické problémy či známky „CRAB“ (viz tabulka 1). Mezi problémy vyžadující léčbu patří destrukce kostí (lytické léze a/nebo osteoporóza), renální insuficience, progresivní pokles hladin krvinek (např. anémie, neutropenie), zvýšená hladina vápníku v krvi, poškození nervů či jiné významné poškození orgánů či tkání způsobené myelomem nebo myelomovým proteinem. Tyto známky vyžadující zahájení léčby lze shrnout jako známky CRAB: **C**alcium elevation (nárůst hladiny vápníku); **R**enální potíže; **A**némie nebo **B**one issues (kostní potíže). Celkovými cíli léčby je řešit specifické problémy a dosáhnout celkovou kompenzací onemocnění. Souhrn typů léčby je uveden v tabulce 7.

Přehled léčby

V části Historie naleznete přehled vývoje aktuálně používaných léčebných postupů. Od představení melfalanu v roce 1962 byly použity různé kombinované chemoterapeutické režimy s pokusy o zlepšení výsledků pomocí režimů vysokodávkové chemoterapie s transplantací kostní dřeně (BMT) nebo transplantací kmenových buněk periferní krve (PBSCT). Ve standardním typu BMT nebo PBSCT je „transplantace“ „záchrana“ normálními kmenovými buňkami kostní dřeně po zničení kmenových buněk v těle vysokodávkovou chemoterapií (obvykle melfalan).

V 80. a 90. letech byla vysokodávková léčba mel-falanem se záchrannou transplantací kmenových buněk jedna z mála technik, kterými bylo možné snížit zátěž spojenou s myelomovým tumorem a dosáhnout lepší výsledky. Se zavedením thalidomidu v léčbě myelomu v roce 1997 se možnosti léčby rozšířily. Kompletní odpovědi bylo možné dosáhnout jedním perorálním přípravkem. Další nové přípravky nasledovaly v rychlém sledu: nejdrive Velcade (bortezomib, 2003), poté Revlimid (lenalidomid, 2005), Kyprolis (carfilzomib, 2012), Pomalyst (pomalidomid, 2013) a nedávno Farydak (panobinostat, 2015). Experimentální přípravky s novými mechanismy účinku jako elotuzumab, selinexor a monoklonální protilátky anti-CD 38 daratumumab a SAR650984 nyní vykazují slibné výsledky podobně jako perorální inhibitory proteazomu. Začíná být jasné, že neexistuje jeden druh léčby, který bude efektivní u každého pacienta s myelomem, ani neexistuje jeden přípravek, kterým bude možné v monoterapii dosáhnout vyléčení. Kombinovaný přístup s bojem proti myelomovým buňkám více přípravky s více cestami účinku prokázal doposud vyšší účinnost.

V roce 2015 neexistuje jednoduchá odpověď na otázku na „nejlepší“ možné způsoby léčby. Naštěstí existuje několik režimů, které vedou k velice hlubokým odpovědím, trvalým odpovědím (remise delší ≥ 2 roky) a zlepšení OS. Nejlepší volba pro každého pacienta závisí na individuálních faktorech jako věk, stupeň, genetické charakteristiky, stav ledvin, komorbidity a samozřejmě osobní preference.

Pacienti s myelomem si určitě musí se svým lékařem promluvit o jednotlivých možnostech léčby.

Tabulka 7. Možnosti léčby myelomu

1. Indukční terapie
2. Vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických buněk
3. Konzervativní použití radioterapie ve snaze zachovat kostní dřeň
4. Udržovací léčba
5. Podpůrná péče: • léky proti bolesti • bisfosfonáty • růstové faktory • antibiotika • akutní péče (např. dialýza, plazmaferéza, chirurgie, záření) • antivirotika • ortéza/korzet • kyfoplastika/vertebroplastika • cvičení
6. Léčba onemocnění rezistentního na léky nebo refrakterního onemocnění
7. Nové léčebné postupy: • Imunomodulační přípravky (IMiD) Thalomid® (thalidomid), Revlimid® (lenalidomid), Pomalyst® (pomalidomid) • Schválené inhibitory proteazomu IV Velcade® (bortezomib) a Kyprolis® (carfilzomib) a experimentální perorální inhibitory proteazomu oprozomib, ixazomib a marizomib v klinických studiích • Inhibitor histonové diacetylázy (HDAC) Farydak® (panobinostat); inhibitor HDAC rocilinstat (ACY-1215) v klinických studiích • Monoklonální protilátka anti-SLAMF7 elotuzumab v studiích pozdní fáze v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem a v kombinaci s jinými schválenými a experimentálními přípravky • Monoklonální protilátky anti-CD38 daratumumab a SAR650984 v klinických studiích • Promotor pantumorového supresorového genu selinexor v klinických studiích

Možnosti u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro transplantaci kmenových buněk

Přístup k léčbě první linie se významně změnil zavedením nových přípravků thalidomid, bortezomib, lenalidomid a carfilzomib. Výběr léčby první linie je nutné upravit dle celkového stavu pacienta a přítomnosti nebo nepřítomnosti renálního onemocnění, periferní neuropatie a genetických mutací spojených s vysokým rizikem. Nedávný přehled registru ukázal, že kombinace Revlimid/dexamethason a kombinace založené na přípravku Velcade se používají v přibližně stejné míře. Kombinace thalidomid/dexamethason se používá méně, primárně kvůli dostupnosti IMiD další generace a relativně příznivému profilu nežádoucích účinků na rozdíl od nežádoucích účinků spojených s thalidomidem, mezi které patří trombóza, únava, cytopenie a periferní neuropatie.

Doporučení NCCN z roku 2015 pro léčbu pacientů, kteří nejsou kandidáty na vysokodávkovou léčbu s transplantací kmenových buněk, zahrnují kombinaci Velcade/dexamethason (VD) v kategorii 2a a kategorii 1, Revlimid/nízkodávkový dexamethason (Rd), melfalan/prednison/Velcade (MPV), melfalan/prednison/Revlimid (MPR) a melfalan/prednison/thalidomid (MPT). Publikace tříramenné studie IFM v roce 2013 srovnávající kontinuální léčbu kombinací Revlimid/dexamethason s fixní dávkou kombinace Revlimid/dexamethason a s kombinací melfalan/prednison/thalidomid prokázala superioritu kontinuální léčby lenalidomidem ve srovnání s fixní dávkou Revlimidu nebo MPT, také zpochybnila použití kombinací melfalanu v léčbě první linie u nově diagnostikovaných pacientů, kteří nesplňují podmínky pro transplantaci kmenových buněk.

Konsensus mezinárodní myelomové pracovní skupiny k vedení, léčbě a podpůrné péči u pacientů s myelomem neindikovaných ke standardní autologní transplantaci kmenových buněk (Palumbo A. et al. JCO 13. 1. 2014) doporučuje tyto starší a někdy křehčí pacienty léčit dle úrovně jejich celkového stavu. K tomuto účelu vyvinul dr. Antonio Palumbo a jeho tým v Torinu, Itálii, nástroj ke geriatrickému hodnocení (Palumbo A. et al. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. Blood* 27. 1. 2015). Slouží k analýze komorbidit a kognitivního a fyzického stavu. Nástroj predikuje mortalitu a riziko toxicity u starších pacientů s myelomem a umožňují tak lépe upravit léčbu potřebám pacienta. Guidelines doporučují, že i když je obvykle lepší léčit starší křehké pacienty 2lékovým režimem (Velcade/dexamethason). U nově diagnostikovaných pacientů v dobrém stavu, kteří nejsou indikováni k transplantaci, je vhodné použít 3lékové režim jako RVD nebo jeho variantu se sníženou dávkou „VRD lite“. CyBorD (cyklofosfamid/bortezomib/dexamethason) a běžněji mimo USA CTD (cyklofosfamid/thalidomid/dexamethason) nebo VMP (Velcade/melfalan/prednison). (Viz tabulka 8.)

Tabulka 8. Možnosti léčby první linie u pacientů neindikovaných k transplantaci

Křehcí pacienti: 2lékový režim

- Revlimid + nízkodávkový dexamethason (Rd)
- Velcade + nízkodávkový dexamethason (Vd)

Pacienti v dobrém stavu: 3lékový režim

- Velcade/Revlimid/dexamethason (VRD nebo RVD)
- VRD se sníženou dávkou (VRD-lite)
- Velcade/Cytoxan/dexamethason (VCD nebo CyBorD)
- Velcade/thalidomid/dexamethason (VTD)
- Cytoxan/thalidomid/dexamethason (CTD)
- Velcade/melfalan/prednison (VMP)
- VMP ± Rd (sekvenční nebo střídavě)
- Jiné

Při setkání ASH v roce 2014 prezentovala dr. Maria-Victoria Mateos ze skupiny Salamanca údaje, dle kterých pacienti nesplňující kritéria pro transplantaci můžou dostat VMP a RD sekvenčně nebo střídavě. Oba přístupy mají stejné výsledky.

Pokud je plánován odběr kmenových buněk

U pacientů splňujících kritéria pro transplantaci je nutné se vyhnout indukčním režimům obsahujících melfalan, jelikož může melfalan kostní dřeň poškodit. Vyšší věk (> 70 let) není absolutní kontraindikací transplantace kmenových buněk. Vhodnost autologní transplantace je nutné prodiskutovat s jednotlivými pacienty individuálně a vzít v potaz celkový stav, genetické rizikové faktory, rodinnou a pracovní anamnézu. Důležitá je také osobní preference.

Otevřenou otázkou je indikace autotransplantace v rámci léčby první linie nebo jako možnosti při prvním relapsu nebo později. V roce 2015 a 2016 očekáváme výsledky 3 definitivních klinických studií fáze III, které poskytnou odpověď na tuto otázku. Údaje ze studie IFM fáze II s indukcí VRD a následnou vysokodávkovou léčbou s transplantací autologních kmenových buněk, konsolidací VRT a udržovací léčbou přípravkem Revlimid po dobu 1 roku prokázaly další 20 % nárůst v hloubce

odpovědi po transplantaci proti výsledkům indukce VRD (Roussel M et al. *JCO* červenec 2014). V kontextu těchto a jiných údajů o transplantaci v první linii lze s tímto postupem pokračovat u pacientů splňujících kritéria, než budou k dispozici výsledky studií fáze III.

Přístup k léčbě první linie nebo indukční léčbě před odběrem kmenových buněk a vysokodávkovou léčbou se záchranou kmenových buněk se v posledních dvou desetiletích výrazně vyvíjel a měnil. Předchozí standardní indukční režim byl nyní nahrazena účinnějšími kombinovanými režimy s nižší toxicitou. Doporučení NCCN kategorie 1 pro primární léčbu kandidátů transplantace zahrnují Velcade/dexamethason (VD); Velcade/doxorubicin/dexamethason (PAD); Velcade/thalidomid/dexamethason (VTD) a Revlimid/dexamethason (Rd). Odběr kmenových buněk po léčbě kombinací Revlimid/dexamethason může vyžadovat použití růstového faktoru s cyklofosfamidem nebo plerifaxorem, ne pouze samostatný růstový faktor (např. Neupogen®). Cyklofosamid/bortezomib/dexamethason (CyBorD); Velcade/Revlimid/dexamethason a carfilzomib/Revlimid/dexamethason (CRD) jsou všechny hodnoceny jako kategorie 2A. Několik dalších kombinovaných terapií je uvedeno jako kategorie 2B: dexamethasonová monoterapie; Doxil/vincristin/dexamethason (DVD) a thalidomid/dexamethason (TD). Konsensus v roce 2015 doporučuje jako indukci před ACT kombinovanou léčbu se 3 přípravky.

Upozornění k různým možnostem indukce

3 lékové režimy mohou vést k rychlým odpovědím a mají vysokou odpovědávost. Režimy obsahující Revlimid a dexamethason jsou spojené se zvýšeným rizikem vzniku krevních sraženin (hluboká žilní trombóza neboli DVT) a vyžadují profylaktickou léčbu aspirinem nebo jinou antikoagulaci. U režimů obsahujících thalidomid a Velcade může dojít k neuropatii. Doplnky jako aminokyseliny, L-karnitin a L-glutamin a vitaminy B6 a B12 mohou poskytovat určitou formu neuroprotektce. Ve fázi vývoje je nový test mRNA, který je schopen identifikovat pacienty s myelomem ohrožené rozvojem periferní neuropatie způsobené bortezomibem. Tímto způsobem bude možné výběr upravit ještě před rozvojem případných komplikací. U subkutánní léčby přípravkem Velcade byla prokázána významně nižší incidence periferní neuropatie než u intravenózního podání. Přípravek Velcade zvyšuje náchylnost na infekce virem herpes zoster (pásový opar). Pacienti léčení přípravkem Velcade by tudíž měli profylakticky užívat antivirotika.

Výše uvedená studie IFM fáze II, ve které pacienti podstoupili indukci VRD, ASCT, konsolidaci VRD a udržovací léčbu přípravkem Revlimid po dobu jednoho roku, může stanovit nový standard péče v budoucnu u pacientů indikovaných k transplantaci. 68 % pacientů bylo dle průtokové cytometrie po dokončení studie MRD negativních. S 39měsíčním sledováním v době publikace studie bylo celkové přežívání 100 %. U žádného z MRD negativních pacientů nedošlo k relapsu. Tyto údaje představují náhled probíhající studie IFM/Dana-Farber fáze III. Konečné výsledky očekáváme později v roce 2015 nebo 2016.

Výběr nejlepší léčby pro jednotlivé pacienty je velice složitý. Je nutné zvážit rizika léčby, odpověď a délku remise, rizika DVT a neuropatie, výhodnost a náklady. Přítomnost genetických abnormalit spojených s vysokým rizikem a/nebo renálního poškození může směřovat ke kombinacím s přípravkem Velcade. Otevřený dialog o pozitivích a negativích je zcela zásadní.

Transplantace

Vysokodávková terapie (HDT) s autologní transplantací kmenových buněk (ASCT)

- Role autologní transplantace byla široce analyzována a zůstává předmětem výzkumu v rámci léčby první linie a relapsu nebo jako záchranná možnost.
- HDT s autologní transplantací kmenových buněk zlepšuje odpovědávost i přežívání u pacientů s myelomem. Tento přístup však není kurativní. Se zavedením nových kombinovaných terapií

k ASCT zastávají někteří výzkumníci názor, že podskupina pacientů s dobrým rizikovým profilem může dosáhnout delšího přežívání a „funkčního vyléčení“ (definováno jako kompletní remise po dobu ≥ 4 roky).

- Výskyt kompletní remise s HDT jako plánované součásti léčby první linie může nyní dosahovat $\geq 90\%$ s novými strategiemi před transplantací a po ní. PFS přesahuje 4 roky.
- Přidaný benefit zahrnutí autotransplantace nebo její opomenutí a její načasování – v rámci první linie nebo s odkladem až po relapsu – je v současnosti dále analyzován. Výsledky tří definitivních klinických studií jsou očekávány v průběhu dalšího roku.

- Morbidita a mortalita – S aktuální léčbou růstovým faktorem, antibiotiky a další podpůrnou péčí je mortalita spojená s HDT velice nízká: $< 5\%$. Většina center používá jako přípravný režim vysokodávkovou monoterapii melfalanem v dávce 200 mg/m^2 .

Aktuální doporučení

HDT s autologní transplantací krevních buněk je doporučována jako součást léčby první linie u indikovaných nově diagnostikovaných pacientů se symptomatickým myelomem.

- a. Standardní přípravný režim je melfalan 200 mg/m^2 . Celotělové ozáření se nedoporučuje.
- b. Čištění kmenových buněk se nedoporučuje vzhledem na spojené náklady bez dalšího klinického benefitu.
- c. Doporučuje se použít periferní kmenové buňky vzhledem k jednoduchosti odběru a rychlejšímu usazení štěpu ve srovnání s buňkami pocházejícími z kostní dřeně.
- d. Předtransplantační režimy jsou popsány výše.

Role autotransplantace při prvním relapsu

Součástí rozhodování o provedení autotransplantace jsou znalosti o vlivu čekání s plánováním transplantace až po relapsu. Údaje ze 2 francouzských randomizovaných studií a retrospektivní studie provedené Mayo Clinic nesvědčí pro snížení celkového přežívání při čekání na transplantaci až po relapsu. Žádná z těchto studií však neanalyzovala vliv indukční terapie s účinnou kombinací kombinovaného iMiD a inhibitoru proteazomu. Velká randomizovaná americko-francouzská studie léčby první linie založené na VRD ve srovnání s VRD + ASCT (zmiňovaná výše, kompletní výsledky zatím nejsou k dispozici) pomůže stanovit, jestli přidáním konsolidace s ACT po nejlepší nové terapii povede k dalšímu benefitu nebo ne. Kvalita života se stala důležitým parametrem. Pokud nebude provedena transplantace jako plánovaná primární strategie, typicky bude nutné zavést další terapii včetně udržovací s příslušnou toxicitou a nežádoucími účinky. Na druhou stranu, hlavní vliv transplantace je odložený, co pro některé pacienty představuje lepší osobní volbu.

Odběr a uskladnění kmenových buněk pro pozdější použití

Mnohá centra nepreferují odběr kmenových buněk bez jasného plánu k dalšímu použití, obvykle okamžitému. Toto váhání vzniká v důsledku protokolových priorit, nákladů/použití za odběr a skladování i mnohých dalších faktorů. Mnozí pacienti však vyžadují a chtějí podstoupit odběr kmenových buněk, i když nemusí preferovat okamžitou vysokodávkovou léčbu.

Tabulka 9. Možnosti indukční terapie u pacientů indikovaných k transplantaci

Trojité léčba založená na přípravku Velcade

- VCD (CyBorD) (Velcade, Cytoxan, dexamethason)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, dexamethason)
- VTD (Velcade, thalidomid, dexamethason)
- PAD (Velcade, Adriamycin, dexamethason)

Trojité léčba založená na přípravku Kyprolis

- KCD (Kyprolis, Cytoxan, dexamethason)
- KRD (Kyprolis, Revlimid, dexamethason)
- KTD (Kyprolis, thalidomid, dexamethason)
- Jiné

Aktuální doporučení

- Odběr s uskladněním pro použití v budoucnu je doporučován s ohledem na konkrétní charakteristiky daného případu.
- Uchovávání kmenových buněk pro pozdější použití je podloženo zdravotními i vědeckými důkazy.
- Odložená transplantace je vhodná možnost léčby.
- Druhá transplantace po relapsu je vhodná možnost, hlavně pokud došlo k první remisi > 2 roky po transplantaci. (Viz diskuse o „dvojité“ transplantaci.)

Role dvojité nebo tandemové transplantaci

- V současnosti je přidán benefit dvojité nebo tandemové transplantace ve srovnání s jednoduchou autologní transplantací nejasný.
- Výsledky s plánovanou primární tandemovou transplantací (celková terapie 1, 2, 3, 4 a 5 na Univerzitě Arkansas) byly dobré. Mediánové celkové přežívání bylo 68 měsíců, některé skupiny měly

Tabulka 10. Nejčastěji používaná chemoterapeutika

NÁZEV LÉKU	JINÝ NÁZEV LÉČBY	POZNÁMKY
Tradiční látky		
melfalan* (M)**	Alkeran® (perorálně nebo i.v.)	Nejlepší samostatná látka k léčbě
cyklofosamid* (C nebo CY)**	Cytosan® (perorálně nebo i.v.) Bis-chloro-Nitrosourea®	Podobná účinnost jako M, s výraznější toxicitou pro GI a GU a nižším poškozením kmenových buněk v kostní dřeni
prednison (P)**	Prednisolone® (generikum) (obvykle perorálně)	Přímo účinkující, dobrý efekt s M, C a B. Nevede k supresi kostní dřene
dexamethason (D)**	Decadron® (perorálně nebo i.v.)	Podobný prednisonu, účinnější. Výraznější nežádoucí účinky
Nové látky		
Pegylovaný, liposomální doxorubicin*	Doxil® (i.v.)	V kombinaci, slibná účinnost, nižší toxicita než A
bortezomib (B, V nebo P)**	VELCADE® (i.v.)	Přímo aktivní, používaný samostatně nebo v kombinaci
thalidomid (T)**	Thalomid® (perorálně)	Přímo aktivní, schválený k použití v kombinaci s dexamethasonem, používaný v jiných kombinacích
lenalidomid (R nebo L)**	Revlimid® (perorálně)	Přímo aktivní, schválený k použití v kombinaci s dexamethasonem, používaný v jiných kombinacích
carfilzomib	Kyprolis® (i.v.)	Přímo aktivní, používaný samostatně nebo v kombinaci
pomalidomid	Pomalyst® (perorálně)	Přímo aktivní, používaný samostatně nebo v kombinaci
panobinostat	Farydak® (perorálně)	Schválený k použití v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

*Alkylační činidla

**Běžná zkratka

přežívání i delší. Celková terapie 3 zahrnující Velcade vedla k rychlejší odpovědi a zvýšené odpovědovosti, i když u pacientů s vysokými rizikovými faktory včetně vysokého věku, vyššího LDH, abnormální cytogenetiky nebo pokročilého onemocnění není pravděpodobné dosáhnout širší benefit.

- Srovnávací studie včetně francouzské randomizované studie prokázaly benefit predominantně pro podskupinu pacientů (kteří nejsou ve VGPR nebo CR).

Aktuální doporučení

- a. V současnosti je plánovaná tandemová transplantace nadále možností vhodnou pro klinické studie a je jí třeba provádět v centrech, které se na tento přístup specializují. Plánovanou druhou transplantaci lze zvážit u pacientů, kteří dosáhnou < VGPR při první autotransplantaci.
- b. Druhá transplantace u pacienta, který dobře odpovídal na první transplantaci a relaboval po > 2 letech, je vhodná a schůdná možnost.
- c. Uchovávaní a skladování dostatečného množství kmenových buněk pro další transplantaci (pokud relevantní) se důrazně doporučuje.

Role allogenní transplantace

- I přes zlepšení v medicíně za poslední dvě dekády je plná allogenní transplantace i od dárce sourozence s perfektními charakteristikami vysoce rizikový postup při léčbě myelomu. Úvodní morbidita a mortalita spojená s léčbou je vysoká. I v centrech s nejrozsáhlejšími zkušenostmi a nejlepšími rizikovými podmínkami je úvodní mortalita minimálně 15 % až 20 %. Jiná centra často hlásí mortalitu 20 % až 30 %. Plicní komplikace jsou pro pacienty s myelomy obvykle nejkritičtější.
- Potenciální výhody allogenní transplantace jsou kmenové buňky nepostižené myelomem a efekt štěpu proti myelomu. I přes tyto faktory je dlouhodobé vyléčení zřídka. Relaps se objevuje s frekvencí přibližně 7 % za rok při dlouhodobém sledování. Nemoc štěpu proti hostiteli (GVHD) může být také dlouhodobý problém vyžadující léčbu a snižující kvalitu života.
- Efekt štěpu proti myelomu lze zvýšit infuzemi dárcovských lymfocytů a v některých sériích byl klinicky výhodný.
- Kooperativní skupinová studie hodnotící 710 pacientů randomizovaných do skupiny nemyeloablativní nebo „mini“ allogenní transplantace proti tandemové autologní transplantaci byla prezentována na kongresu ASH v roce 2010 (Krishnan et al.). Naneštěstí ukázala tato studie dosti jednoznačně, že plánované přidání mini-allotransplantace jako součásti přístupu dvojité transplantace v terapii první linie bylo spojeno se zvýšeným rizikem bez pozitivního vlivu na přežívání ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili tandemovou autologní transplantaci. Z toho důvodu není rutinní zařazování tohoto postupu již doporučováno.

Aktuální doporučení

- a. Konvenční allogenní transplantace od plně odpovídajícího dárce je zřídka doporučována jako primární strategie, jelikož jsou rizika příliš vysoká.
- b. „Mini“ allogenní transplantace je doporučována pouze v rámci klinických studií. U vysoce rizikových pacientů se objevuje rostoucí zájem o použití allogenní transplantace v rámci první linie.
- c. Identická dvojčata nebo „syngenní“ transplantace je zřídka možností. Jedná se o bezpečný postup s dobrým výsledkem a v situacích, kdy je identické dvojče k dispozici, se doporučuje.

Tabulka 11. Vysokodávková léčba

TYP TRANSPLANTACE	VÝHODY	NEVÝHODY
Jednoduchá autologní	• excelentní remise v 50 % • minimálně stejně dobrý jako standardní léčba stran celkového přežívání a pravděpodobně lepší pro pacienty s vysokým Sβ2M • základ pro strategie vedoucí ke skutečné remisi nebo dlouhodobému vyléčení • nové přípravné režimy mohou vést ke skutečné kompletní remisi	• vzorec relapsů podobný standardní chemoterapii • více toxická a dražší • pacienti, kteří jasně benefitují z transplantace, nejsou jasně identifikováni • Udržovací terapie může být nadále potřebná/doporučovaná
Dvojitá autologní	• Aktualizace francouzských údajů z roku 2002 prokazuje benefit u přežívání u pacientů bez CR nebo VGPR • excelentní výsledky s tandemovou transplantací (viz text)	• role dvojité vs. jednoduché transplantace nadále nejasná • výrazněji toxická a dražší než jednoduchá transplantace • pokud po první transplantaci dosažena CR nebo VGPR, bez benefitu na přežívání
Tradiční allogenní	• bez rizika kontaminace kostní dřeně/kmenových buněk myelomem • možný efekt štěpu proti myelomu prodlužující remisi	• i u HLA-identických sourozenců významné riziko časných komplikací a dokonce úmrtí (25 %–30 %) • riziko komplikací nelze predikovat • omezeno věkově < 55 • více toxická a dražší než autologní transplantace
Mini-Allo	• méně toxická forma allotransplantace • přípravná chemoterapie obvykle dobře tolerovaná • výsledky u štěpu imunního proti myelomu	• nepodává se žádná antimyelomová chemoterapie • pořad vede k nemoci štěpu proti hostiteli • plný benefit nadále nejasný • riziko úvodní mortality přibližně 17 % • není doporučováno u pacientů s myelomem mimo klinických studií
Identické dvojče	• bez rizika myelomové kontaminace v transplantovaných buňkách • výrazně nižší riziko než u allogenní transplantace	• bez reakce štěpu proti myelomu • nutné identické dvojče < 55

Radioterapie

Radioterapie je důležitou modalitou v léčbě myelomu.

U pacientů s těžkými místními problémy jako kostní destrukce, silná bolest a/nebo útlak nervů či míchy může být lokální ozáření dramaticky účinné. Hlavní nevýhodou je permanentní poškození normálních kmenových buněk kostní dřeně v ošetřené oblasti. Ozáření širokého pole zahrnující velké množství normální kostní dřeně se nedoporučuje. Obecnou strategií je spoléhat na systémovou chemoterapii, kterou lze dosáhnout celkovou kontrolu onemocnění, a omezit lokální radioterapii na oblasti s určitými problémy.

Udržovací léčba

Imunomodulační léky (IMiD) – V roce 2012 prokázaly tři randomizované studie kontrolované placebem významné prodloužení přežívání bez progresu s přípravkem Revlimid použitým jako udržovací léčby u myelomu. Dvě z těchto studií byly zaměřeny na udržovací léčbu po transplantaci. Třetí hodnotila Revlimid jako udržovací léčbu po standardní léčbě založené na melfalanu. Americká

studie CALGB (McCarthy et al.) prokázala, že Revlimid v dávce 10 mg denně po dobu 21 z 28 dnů dobu do progresu ve srovnání s placebem u pacientů se stabilním onemocněním nebo zlepšením po vysokodávkové léčbě melfalanem/ASCT. Údaje z následného sledování v rámci studie prokázaly, že udržovací léčba přípravkem Revlimid také zvyšuje celkové přežívání. IFM prokázala, že udržovací léčba přípravkem Revlimid významně prodlužuje přežívání bez progresu při aplikaci u pacientů po ASCT jako konsolidační léčba následovaná nízkou dávkou přípravku Revlimid. Neměla však vliv na celkové přežívání (Attal et al.).

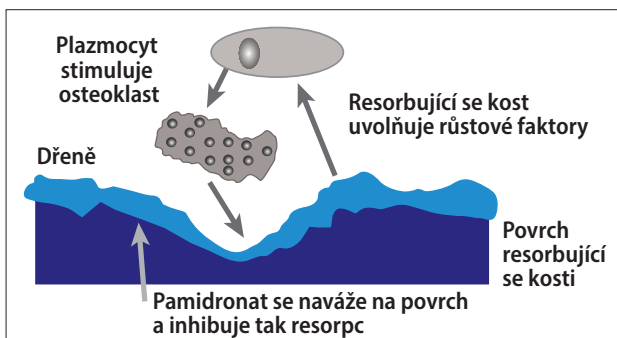
Proti příznivým údajům udržovací léčby přípravkem Revlimid stojí nízké, avšak zvýšené riziko rozvoje druhé malignity. Studie následného sledování vedená dr. Palumbem z italské skupiny stanovila, že Revlimid v monoterapii nezvyšuje riziko rozvoje druhé malignity. Jeho kombinace s melfalanem však ano. Očekáváme výsledky dlouhodobé studie s udržovací léčbou přípravkem Revlimid a výsledky několika studií udržovací léčby se schválenými a experimentálními přípravky.

Velcade – Studie fáze III HOVON/GMMG srovnávající Velcade, Adriamycin a dexamethason (PAD) + udržovací léčbu přípravkem Velcade s kombinací vinkristin, Adriamycin a dexamethason (VAD) + thalidomidová udržovací léčba byla publikována v srpnu 2012. Velcade vedl ke zlepšení PFS a OS a jeho použití jako udržovací léčby podávané každý druhý týden bylo dobře tolerováno a vedlo k dalším odpovědím. Úvodní výsledky také ukazují benefit u pacientů s delecí 17p – genetickou charakteristikou FISH spojenou s vysokým rizikem.

Podpůrná péče

Bisfosfonáty – Bisfosfonáty jsou třídou chemikálií, které se vážou na povrch poškozených kostí u pacientů s myelomem. Jejich navázání zabrání probíhající kostní destrukci a může zvýšit pravděpodobnost zahojení kosti a obnovy kostní denzity a síly. Randomizovaná studie používající bisfosfonát pamidronat (Aredia) prokázala benefit u pacientů odpovídajících na probíhající chemoterapii (viz obrázek 5). Doporučení IMWG z roku 2013 k léčbě kostního onemocnění spojeného s myelomem uvádí, že léčbu bisfosfonáty je třeba zvážit u všech pacientů s antimyelomovou léčbou první linie, bez ohledu na přítomnost osteolytických kostních lézí na konvenčních rentgenových snímcích. Mezi další dostupné bisfosfonáty patří clodronat (Bonefos®), perorální přípravek používaný v Evropě k léčbě myelomového kostního onemocnění a kyselina zoledronová (Zometa), schválená k léčbě v USA a Evropě u hyperkalcémie a kostního onemocnění. Několik nových léčebných postupů bránících kostním ztrátám spojeným s myelomem je analyzováno v klinických studiích, včetně denosumabu, monoklonální protilátky proti RANK ligandu, BHQ880, monoklonální protilátky anti-DKK1, a sotaterceptu, fúzního proteinu stimulujícího růst kostí.

Obrázek 5. Jak funguje pamidronat



Při výročním setkání americké hematologické společnosti v roce 2010 bylo prezentováno randomizované srovnání zoledronové kyseliny s clodronatem jako součást myelomové studie MRC Myeloma IX (Morgan et al.), která prokázala, že zoledronová kyselina byla lepší než clodronat v prevenci kostních příhod (SRE) a také vedla k delšímu přežívání nezávisle na snížení výskytu SRE. Toto zjištění podporuje hypotézu o anti-myelomové aktivitě kyseliny zoledronové.

Ve spojení s chronickým používáním bisfosfonátu se objevilo několik obav. Dvě z nich – poškození ledvin a ONJ – jsou podrobně rozebírány v jiných edukačních materiálech IMF (*Myeloma Minute*, *Myeloma Today* a *Understanding Bisphosphonate Therapy*). Obě komplikace jsou naštěstí vcelku zřídka. Povědomí o nich je však klíčem k prevenci. Renální funkce je nutné pravidelně monitorovat (hlavně sérový kreatinin před každou dávkou léčby), hlavně při použití přípravku Zometa. Pokud dojde k nárůstu sérové hladiny kreatininu o 0,5 až 1,0 mg/dl, může být nutné upravit dávku a/nebo plán léčby přípravkem Aredia nebo Zometa. U přípravku Zometa je nejjednodušší úpravou prodloužení délky infuze z 15 minut na 30–45 minut, co povede ke zlepšení renálních funkcí.

Americká akademie pro orální medicínu publikovala svůj postoj k léčbě ONJ spojených s bisfosfonátem (BONJ) původně v časopisu *The Journal of the American Dental Association* v prosinci 2005. Od té doby byl několikrát aktualizován, posledně v roce 2014 v článku pod názvem *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. Prvním doporučením je prevence ONJ spojených s medikací pravidelnými zubními prohlídkami. Pokud bude zjištěn problém, důrazně se doporučuje pacienta odeslat k expertovi (tzn. orálnímu chirurgovi). Veškeré zásadní zákroky na čelisti jsou kontraindikovány, dokud nebude konzultován specialista. Bez konzultace specialistu je zakázáno provádět extrakce zubů. Infekce mohou vyžadovat antibiotickou léčbu. V posledních letech se objevuje dramatický pokles v incidenci ONJ v důsledku širšího povědomí o problému a pozornosti věnované dentální hygieně před zahájením terapie bisfosfonáty a po ní.

Tabulka 12. Testy nutné ke sledování výsledků léčby

Krevní testy	• rutinní krevní obraz • chemický panel • testy jaterních funkcí • měření hladin myelomových proteinů (<i>elektroforéza sérových proteinů plus kvantitativní imunoglobuliny</i>) • testy na sérové volné lehké řetězce (Freelite®) • test na těžké/lehké řetězce (Hevylite®) • sérový $\beta 2$ mikroglobulin • C-reaktivní protein • index značení periferní krve (LI) • sérová hladina erytropoetinu
Moč	• rutinní analýza • 24hodinový sběr moči ke změření celkového množství proteinů, elektroforéza a imuno elektroforéza • 24hodinový sběr moči na stanovení clearance kreatininu, pokud je zvýšená sérová hladina kreatininu
Vyšetření kostí	• sledování skeletu pomocí RTG • vyšetření MRI/CT u speciálních problémů • celotělový FDG/PET, pokud je stav onemocnění nejasný • měření hustoty kostí (DEXA) ve výchozí úrovni a k zhodnocení benefitu bisfosfonátů
Kostní dřeň	• aspirace a biopsie u diagnostiky a periodického sledování • speciální testování ke zhodnocení prognózy, zaměřené na potenciální abnormality karyotypu a FISH (počet chromozomů, translokace, delece – např. FISH 13q-, t[4:14], 1q21 atd.)
Jiné testy (speciální okolnosti)	• amyloidóza • neuropatie • renální nebo infekční komplikace

Dlouhodobé použití bisfosfonátů je však spojeno s dalšími problémy. I když jsou atypické (subtrochanterické) fraktury femuru zřídka, určité údaje svědčí pro jejich spojení s léčbou bisfosfonáty v délce 5 let nebo více. V říjnu 2010 doplnila FDA subtrochanterickou frakturu femuru do částí „Opatření a varování“ příbalové informace všech bisfosfonátů. Dvě nedávné publikace rozebírají možnou asociaci mezi perorální léčbou bisfosfonáty a rakovinou jícnu. Na základě údajů stejné databáze nenalezla jedna skupina žádné spojení (Cardwell et al.), kdežto druhá skupina prokázala zvýšené riziko (Green et al.). Tato zjištění vyžadují další prozkoumání.

Doporučení IMWG z roku 2013 uvádí, že u pacientů v CR nebo VGPR není optimální délka terapie bisfosfonáty jasná. Bisfosfonáty je třeba podávat alespoň 12 měsíců a až 24 měsíců. Další pokračování záleží na uvážení lékaře. U pacientů s aktivním onemocněním, kteří nedosáhli odpovědi nebo kteří trpí na ohrožující kostní onemocnění déle než 2 roky, lze terapii bisfosfonáty snižovat každé tři měsíce. Nejaktuálnější doporučení vztahující se k roli bisfosfonátů u myelomu od American Society of Clinical Oncology (ASCO, Americké společnosti pro klinickou onkologii) (Kyle et al. JCO 2007) doporučují léčbu po dobu 2 let a následné zvážení vysazení bisfosfonátů u pacientů odpovídajících na léčbu nebo pacientů ve stabilním stavu. Další použití bisfosfonátů je na uvážení lékaře.

Antibiotika – Infekce jsou běžným a rekurentním problémem u pacientů s myelomem. Je nutné infekce pečlivě léčit. Antibiotickou léčbu je třeba zahájit ihned při podezření na aktivní infekci. Použití preventivních nebo profylaktických antibiotik u rekurentních infekcí je kontroverzní. Srovnávací studie (URCC/ECOG, Vesole et al.) prezentovaná na ASH 2010 uvádí, že „použití profylaktických antibiotik nesnížilo incidenci závažných infekcí (> stupeň 3 a/nebo hospitalizace) ani jakýchkoli infekcí během prvních 2 měsíců léčby.“ Na základě této studie autoři doporučují antibiotika nepožívat paušálně během prvních dvou měsíců léčby, je však třeba zvážit u jednotlivých případů. Pokračování profylaktické antibiotické léčby může být spojeno s antibiotickou rezistencí, může však také snížit pravděpodobnost komplikací rekurentních infekcí. U pacientů s akutními nebo závažnými rekurentními infekcemi může být nutné použít vysokodávkový gamaglobulin. GM-CSF může zvýšit hladiny leukocytů a pomoci tak překonat infekční komplikace. Použití G-CSF a GM-CSF je užitečné ve fázi zotavování po transplantaci kostní dřeně nebo kmenových buněk. G-CSF a GM-CSF se také používají při sběru kmenových buněk.

Antivirotika – U některých populací pacientů s myelomem (ne však jiných malignit) léčených přípravkem Velcade byla pozorována zvýšená incidence herpes zoster (pásový opar). **Z toho důvodu je u léčby přípravkem Velcade vhodné zvážit profylaktickou antivirotickou léčbu. To vedlo k doporučení, že pacienti léčení carfilzomibem, inhibitorem proteázy druhé generace, by měli dostávat také antivirotickou profylaxi. Pacienty s myelomem je třeba upozornit, aby nepodstupovali vakcinaci proti pásovému oparu (Zostavax®), jelikož se jedná o živý virus představující významné riziko pro imunokompromitované osoby.**

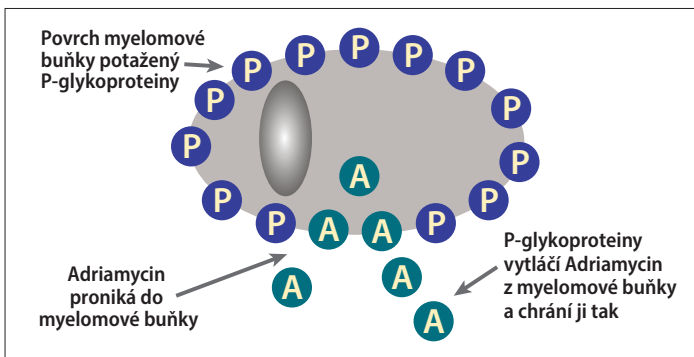
Léčba relabujícího nebo refrakterního onemocnění

Jak je uvedené v patofyziologické části, častým problémem u myelomu je relaps, ke kterému dochází po 1 až 3leté remisi. I když může udržovací léčba prodloužit úvodní remisi, relaps, ke kterému nevyhnutně dochází, vyžaduje léčbu reindukcí. V následující části je uvedená celková strategie léčby relabujícího onemocnění.

Pokud dojde k prvnímu relapsu po remisi v délce alespoň 6 měsíců až 1 rok, první strategií je zvážit opětovné nasazení léčby, která vedla v úvodu k remisi. Doporučení NCCN uvádí, že „pokud dojde k relapsu za více než 6 měsíců od dokončení úvodní primární léčby, pacienta lze opět léčit stejným

primárním režimem.“ K druhé remisi se stejnou léčbou, která vedla k remisi poprvé, dojde přibližně u 50 % pacientů. To platí obzvláště pro pacienty, kterých onemocnění je v remisi déle než jeden rok po úvodním terapeutickém postupu. Například: pacient, který podstoupil léčbu kombinací Revlimid a nízkodávkový dexamethason s následnou remisí myelomu v délce 2 roky, může opět dostat léčbu Rd. Pokud remise trvala méně než 6 měsíců, je obvykle nutné zavést alternativní léčbu. Pokud dojde k relapsu po druhém nebo třetím použití úvodní indukční léčby, je nutné také zvážit alternativu. V tomto kontextu je vhodné zvážit přidání třetího přípravku do režimu. (Viz obrázek 6).

Obrázek 6. Myelomová buňka rezistentní proti více lékům (MDR)



Velcade (bortezomib) u relabujícího myelomu – Velcade hraje zásadní roli jako platforma, na které je vhodné zakládat kombinovanou léčbu u relapsu (VR, VRD, VCD, atd.). V srpnu 2014 byl na základě mezinárodní studie RETRIEVE fáze II Velcade schválen v USA k opětovné léčbě u dospělých pacientů s myelomem, kteří předtím odpověděli na léčbu přípravkem Velcade a relabovali alespoň 6 měsíců po dokončení této léčby.

Kyprolis (carfilzomib) u relabujícího myelomu – Kyprolis byl hodnocen v monoterapii i jako základní léčivo ve studiích s kombinovanou léčbou u relapsu. Takové kombinované léčebné postupy jako KCyD, KRd, KTD a KCyTD (všechny prezentovány na ASH v roce 2012) prokázaly bezpečnost a účinnost. Konečné výsledky studie ASPIRE srovnávající Kyprolis/Revlimid/dexamethason s kombinací Revlimid/dexamethason u relabujícího lymfomu byly prezentovány na výročním setkání ASH v 2014. Byla prokázána superiorita KRd ve srovnání s RD. Úvodní výsledky studie ENDEAVOR srovnávající Kyprolis/dexamethason s kombinací Velcade/dexamethason u pacientů s myelomem, kteří podstoupili jeden až tři předchozí léčby, byly publikovány v březnu 2015. Prokázaly, že pacienti v rameni Kyprolis/dexamethason měli dvojnásobnou délku přežívání bez progresu než pacienti v rameni Velcade/dexamethason (18,7 ve srovnání s 9,4 měsíci). Konečná analýza této studie a jiných probíhajících studií s přípravkem Kyprolis stanoví, jestli dávka přípravku Kyprolis přesahující schválenou výši ve studii ENDEAVOR a počet pacientů v této studii, kteří byli v minulosti léčeni přípravkem Velcade, významně ovlivňují výsledky. Výsledky studie s kombinací Kyprolis/Pomalyst/dexamethason u relabujícího/refrakterního myelomu zatím nejsou publikovány. Předběžné údaje však ukázaly 75 % celkovou odpovídavost s více než 17měsíčním přežíváním bez progresu u pacientů s výraznou předchozí léčbou.

Pomalyst také prokázal svou hodnotu u relapsu ve studiích s kombinovanou léčbou (PD, PVD, PCy-Pred, BiaxinPD, PCyD, KPd). Povzbudivé nedávné zprávy z IFM byly publikovány v časopisu *Blood* v únoru 2015, dle kterých pacienti s časně relabujícím / refrakterním myelomem s vysoce rizikovými delecemi 17p a/nebo t(4;14) mají vyšší PFS a OS při léčbě kombinací Pomalyst / nízkodávkový dexamethason.

Další možnosti – K léčbě relabujícího nebo refrakterního onemocnění je k dispozici mnoho monoterapií nebo kombinovaných chemoterapeutických protokolů. V závislosti na přesném problému

můžou být dostupné různé intervence. Například – pokud je relaps spojen s rozvojem jedné nebo dvou kostních lézí, ozáření postiženého místa v kostech může být uspokojivým způsobem řešení relapsu. Pokud dojde k celkovému relapsu, dexamethason v monoterapii je schopen dosáhnout celkové kontroly onemocnění s relativně vysokou účinností. Použití dexamethasonu je atraktivní vzhledem k možnosti perorálního užívání a nepřítomnosti významných nežádoucích účinků jako ztráta vlasů či pokles hladin periferních krvinek.

Dalším důležitým bodem je skutečnost, že relaps po vysokodávkové terapii s transplantací má v mnoha případech vzorec podobný relapsu po standardnějších přístupech. Druhou a někdy třetí remisi lze dosáhnout po relapsu po transplantaci kostní dřeně. Není v současnosti jasné, jestli je nejvhodnější strategií druhá vysokodávková terapie s transplantací. Při rozhodování je nutné vzít v potaz individuální parametry pacienta.

V kontextu kontinuálního rychlého vývoje nových terapeutických postupů u myelomu včetně inhibitorů proteazomu druhé generace, IMiD třetí generace, monoklonálních protilátek, cílených terapií a výzkumu nových kombinací existujících a nových přípravků může být pro pacienty s relabujícím myelomem vhodnou eventualitou léčba v klinických studiích.

Pro léčbu myelomu je zásadní podpůrná péče v plném rozsahu. Při prvním stanovení diagnózy může být nutné provést několik akutních postupů včetně dialýzy, plazmaferézy, chirurgického výkonu a ozáření ve snaze snížit útlak nervů, míchy nebo jiného zásadního orgánu. Léčba bolesti je v úvodní péči o pacienty s myelomem velice důležitá. To může být těžké až do dosažení kontroly úvodního onemocnění. Není důvod, aby pacienti s myelomem trpěli na významnou bolest, když jsou k dispozici různé nové léky a strategie. Můžou se objevit obavy ze strany pacienta a/nebo lékaře při použití plné kontroly bolesti vzhledem na možný návykový charakter. Kontrola bolesti však vždy musí být prioritou. Ortéza nebo korzet mohou stabilizovat páteř nebo jiné oblasti a snížit tak jejich pohyblivost a spojenou bolest. Mírné cvičení je také důležité – vede k obnově síly kostí a mobility, může také vést k celkovému poklesu bolesti.

Nové léčebné postupy

Většina nových léčebných postupů je k dispozici v kontextu klinických studií. Fáze klinických studií jsou uvedeny v tabulce 13. V klinických studiích je v současnosti analyzováno široké spektrum přípravků, včetně perorálních inhibitorů proteazomu, monoklonálních protilátek, inhibitorů histonové deacetylázy (HDAC), stimulatorů tumor-supresorového genu, chemoterapeutik nebo terapií cílených na dráhy specifické pro myelom. Pacientům doporučujeme zeptat se svého lékaře na dostupnost nových klinických studií. Pokud máte dotazy či podněty, můžete se obrátit na IMF pomocí e-mailové adresy TheIMF@myeloma.org nebo telefonicky na čísle +1-818-487-7455. *Myeloma Matrix* je publikace IMF se seznamem všech léků aktuálně zařazených do klinických studií s myelomem. K dispozici je v pravidelných aktualizacích v tisku a na internetové stránce IMF myeloma.org. Dobré souhrny aktuálních léčebných postupů naleznete ve zprávách IMF od ASH, ASCO, EHA a IMWG. Tyto souhrny jsou k dispozici online na stránce myeloma.org nebo je můžete získat telefonicky u IMF.

Tabulka 13. Fáze klinické studie

I	Časné testování ke zhodnocení dávky, tolerance a toxicity u pacientů
II	Další testování ke zhodnocení účinnosti léčby při zvolené dávce a plánu
III	Srovnání nové léčby s předchozí léčbou (léčbami) s cílem stanovit, jestli je nová léčba lepší
IV	Obvykle prováděné po schválení FDA ke zhodnocení nákladové efektivity, vlivu na kvalitu života a pro jiná srovnání

Literatura

Zdrojové materiály pro jednotlivé větší části příručky jsou uvedeny v této samostatné části Literatura, nepoužívali jsme poznámky pod čarou. V jednotlivých částech jsou články seřazeny abecedně dle autora.

Obecné informace

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Historie

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiologie

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Kostní onemocnění

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.

- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Hematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirmermeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1121-1128.
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Klinické příznaky

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Chromozomy

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

MGUS a asymptomatický myelom

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Anémie

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).

Staging a prognostické faktory

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.

Kritéria odpovědi

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chemoterapie a radioterapie

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Refrakterní onemocnění

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma - a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Cytokiny a přenos signálu

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.

- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.

Autologní transplantace

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after autotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensinger WL. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Auto-greffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.
- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.

- Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Franco-phone du Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 204:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj/c4444.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.

Syngenní a allogenní transplantace

- Bensinger WL, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensinger WL, Demirer T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

Udržovací léčba

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

Podpurná péče

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.

- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma-a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.

Nové léčebné postupy

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.

- Orlowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. *ASCO Educational Book* 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEL) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

10 STEPS TO BETTER CARE®

JEDINEČNÝ NÁSTROJ PRO INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Jedním z nejznepokojivějších aspektů zjištění diagnózy mnohočetného myelomu (MM) je dozvídat se o této raritní a dosti komplikované nemoci a porozumět jí. 10 Steps to Better Care® (10 kroků k lepší péči) vás na cestě s MM provede od diagnózy až k dlouhodobému přežití:

- 1. Poznejte, s čím se potýkáte. Získejte správnou diagnózu.**
- 2. Vyšetření, která jsou opravdu nezbytná.**
- 3. Možnosti úvodní léčby.**
- 4. Podpůrná péče a jak se k ní dostat.**
- 5. Transplantace: Potřebujete ji?**
- 6. Vyhodnocení léčebné odpovědi: Funguje léčba?**
- 7. Konsolidace a/nebo udržovací léčba.**
- 8. Sledování myelomu: Sledování bez záhad.**
- 9. Relaps: Potřebujete změnit léčbu?**
- 10. Nové klinické studie: Jak je najít.**

Navštivte stránku **10steps.myeloma.org** – najdete zde další informace o onemocnění i diagnóze. Zjistěte, jaká jsou ta nejlepší aktuálně dostupná vyšetření, typy léčby, podpůrná péče a klinické studie.

Jako vždy vás International Myeloma Foundation (IMF) vyzývá, abyste veškeré zdravotní problémy důkladně konzultovali se svým lékařem. Cílem IMF je pomoci vám porozumět tomuto onemocnění a lépe jej zvládat. Máte-li jakékoli dotazy nebo připomínkami, navštivte webovou stránku IMF myeloma.org nebo se obraťte na infolinku IMF na čísle +1-818-487-7455, kterou obsluhují školení odborníci. IMF je tady, aby vám pomohl.

Tato IMF vzdělávací brožura pro pacienty je schválena:



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefon:

+1-800-452-CURE (2873)
(USA a Kanada)

+1-818-487-7455
(ve světě)

Fax: +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org

Improving Lives **Finding the Cure®**