



Stručný prehľad

ochorenia a možností liečby

Vydané v roku 2017 | Pripravil Brian G. M. Durie, M. D.



INTERNATIONAL
MYELOMA
FOUNDATION

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

Telefón:

+1800-452-2873
(USA a Kanada)

+1818-487-7455
(celý svet)

Fax: **+1818-487-7454**

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

© 2018, Medzinárodná nadácia pre myelóm. Všetky práva vyhradené.



Publikácia **International Myeloma Foundation**

Stručné informácie o International Myeloma Foundation

International Myeloma Foundation (IMF) bola založená v roku 1990 a ide o najstaršiu a najväčšiu charitatívnu organizáciu na svete, ktorá sa zaoberá myelómom. Má viac ako 350 000 členov v 140 krajinách a pomáha pacientom s myelómom, ich rodinným príslušníkom a lekárskej komunite. Nadácia ponúka široké spektrum programov v oblastiach **výskumu, vzdelávania, podpory a právneho poradenstva:**

VÝSKUM Nadácia má vo svete vedúce postavenie na poli kolaboratívneho výskumu myelómu. Podporuje laboratórny výskum a od roku 1995 už udelila viac ako 100 grantov najlepším z nových aj uznávaných výskumníkov. Okrem toho združuje celosvetovo uznávaných odborníkov unikátnym a úspešným spôsobom – prostredníctvom Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (IMWG) popredných svetových odborníkov. Táto pracovná skupina publikuje v prestížnych lekárskech odborných časopisoch, určuje, akým smerom sa bude uberať výskum liekov, vychováva ďalšiu generáciu inovatívnych výskumníkov a zlepšuje kvalitu života prostredníctvom lepšej starostlivosti.

VZDELÁVANIE Nadácia organizuje po celom svete semináre zamerané na vzdelávanie pacientov a ich rodín a workshopy pre zdravotnícke zariadenia aj regionálne komunity. Na týchto stretnutiach poprední odborníci a výskumníci prednášajú najnovšie informácie o myelóme priamo pacientom s myelómom a ich rodinám. Naša bezplatná knižnica obsahuje viac než 100 publikácií pre pacientov i ošetrovateľov, ako aj ďalší zdravotnícky personál, pričom do nej každoročne pribúdajú nové tituly. Publikácie sú dostupné vo viac ako 20 jazykoch.

PODPORA Koordinátori, ktorí sú k dispozícii na našej bezplatnej infolinke +1800-452-2873, každoročne zodpovedajú otázky a poskytnú podporu a informácie telefonicky alebo e-mailom tisícom rodín. Nadácia udržiava sieť viac ako 150 podporných skupín a ponúka školenia stovkám pacientov, opatrovateľov a zdravotných sestier, ktorí potom vedú tieto skupiny dobrovoľníkov v rámci svojich komunit.

PRÁVNE PORADENSTVO V rámci programu nadácie zameraného na právne poradenstvo sa školia a podporujú zainteresovaní jednotlivci, ktorí následne poskytujú poradenstvo v zdravotných otázkach ovplyvňujúcich komunitu pacientov s myelómom. Nadácia vedie na štátnej aj federálnej úrovni dve koalície, ktoré sa zaoberajú pokrývaním výdavkov zo zdravotného poistenia. Tisíce advokátov, ktoré nadácia vyškolila, šíria pozitívny vplyv a každý rok riešia množstvo záležitostí dôležitých pre komunitu pacientov s myelómom.

Prečítajte si viac o tom, ako Medzinárodná nadácia pre myelóm pomáha zlepšovať kvalitu života pacientov s myelómom, zatiaľ čo pracuje na jeho prevencii a liečbe. Kontaktujte nás na čísle **+1818-487-7455**, prípadne navštívte našu stránku **myeloma.org**.

Zlepšujeme životy **Hľadáme liek**

Obsah

Úvod	4
Čo je myelóm?	4
Tvorba monoklonálneho proteínu myelómovými bunkami	4
História v poznámkach	6
Epidemiológia	14
Patofyziológia	15
Ochorenie kostí	15
Anémia	16
Dysfunkcia obličiek	17
Dysfunkcia iných orgánov	17
Typy myelómu	18
Klinické symptómy	19
Určovanie štádia a prognostické faktory	19
Definícia klinickej odpovede	21
Liečba	22
Nové diagnostické kritériá	23
Možnosti pre pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu kmeňových buniek	27
Transplantácia	30
Ožarovanie	34
Udržiavacia liečba	35
Podporná starostlivosť	35
Manažment relabujúceho či refraktérneho ochorenia	38
Nové a vyvíjané liečby	41
Odporúčaná literatúra	41

Úvod

Stručný prehľad ochorenia a možností liečby, ktorý vypracovala nadácia IMF, je súhrn informácií o myelóme, jeho patofyziológii, klinických charakteristikách a možnostiach liečby. Veríme, že tieto informácie budú pre zdravotníckych pracovníkov aj pacientov nápomocné.

Čo je myelóm?

Myelóm je rakovina plazmatických buniek kostnej drene. Myelóm sa označuje aj ako „mnohopočetný myelóm“ či „myelóm z plazmatických buniek“. Maligne plazmatické bunky (pozrite si obrázok č. 1), resp. myelómové bunky sa hromadia v kostnej dreni. Hlavné charakteristiky myelómu sú výsledkom abnormálneho nahromadenia sa myelómových buniek v kostnej dreni, čo spôsobuje:

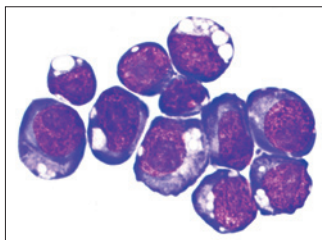
- narušenie normálnej funkcie kostnej drene, čo sa odráža v podobe anémie a/alebo nízkeho počtu bielych krviniek alebo krvných doštičiek,
- deštrukciu a napadnutie kosti a okolitých oblastí postihnutej kostnej drene,
- tvorbu a uvoľňovanie monoklonálneho proteínu z myelómových buniek do krvného riečiska a/alebo moču,
- zníženie normálnej funkcie imunitného systému, čo sa odráža v podobe znížených hladín normálnych imunoglobulínov a zvýšenej náchylnosti na infekcie. Infekcia je pravdepodobnejšia aj vtedy, keď je počet bielych krviniek nízky.

Plazmocytómy sú lokalizované nádory pozostávajúce z plazmatických buniek, ktoré môžu rásť vo vnútri kosti (intramedulárne) alebo mimo kosti (extramedulárne alebo mäkké tkanivo). Stav, keď sa v kosti alebo mimo kosti nachádza viacero plazmocytómov, sa označuje ako mnohopočetný myelóm. Keď majú pacienti s myelómom ochorenie lokalizované mimo kostnej drene, tento stav sa označuje ako „extramedulárne ochorenie“ (EMD).

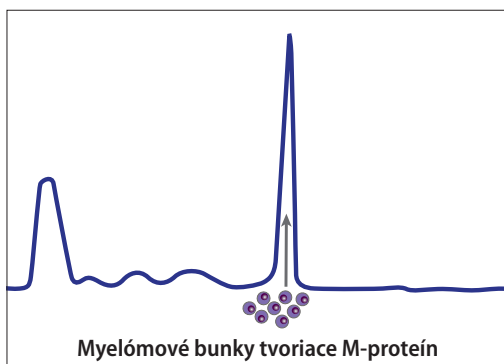
Tvorba monoklonálneho proteínu myelómovými bunkami

Charakteristickou vlastnosťou myelómových buniek je tvorba a vylučovanie (uvoľňovanie) monoklonálneho proteínu do krvi a/alebo moču. Množstvo monoklonálneho proteínu, ktorý myelómové bunky produkujú, sa v rámci jednotlivých pacientov značne líši. Pri hodnotení myelómu je veľmi dôležité vedieť, či myelómové bunky pacienta produkujú veľké alebo malé množstvo proteínov, prípadne či neprodukujú žiadne proteíny (t. j. do krvi ani moču sa neuvolňuje žiadny proteín). Po objasnení vzťahu medzi hladinou proteínu a množstvom myelómu v kostnej dreni je možné interpretovať a porozumieť vzťahu medzi

Obrázok č. 1:
Myelómové bunky



Obrázok č. 2: Monoklonálny výbežok



hladinou konkrétneho proteínu a záťažou myelómového nádoru. Monoklonálny proteín sa označuje aj ako M-proteín, M-komponent, myelómový proteín, paraproteín, proteín-výbežok alebo M-výbežok. Monoklonálny proteín sa označuje ako „výbežok“ (z angl. slova spike), pretože pri elektroforéze proteínov, čo je laboratórna technika používaná na separovanie a identifikáciu proteínov, pripomína vrchol (pozrite si obrázok č. 2).

Monoklonálny proteín je imunoglobulín alebo komponent/fragment imunoglobulínu. Na obrázku č. 3 je znázornená štruktúra normálnej molekuly imunoglobulínu. Pri myelómových bunkách dochádza k mutácii génov zodpovedných za tvorbu imunoglobulínov. Myelómové proteíny majú preto abnormálnu sekvenciu aminokyselín a štruktúru proteínov. Normálna funkcia imunoglobulínu ako protilátky sa zväčša stráca a trojrozmerná štruktúra molekuly môže byť abnormálna.

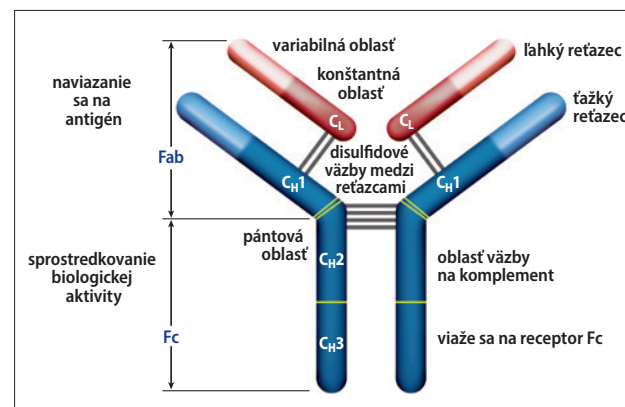
Zvýšená produkcia abnormálneho imunoglobulínu má mnoho následkov:

- **Nadmerné množstvo monoklonálneho proteínu sa hromadí** v krvnom obehu a/alebo sa vylučuje do moču.
- **Abnormálne monoklonálne molekuly sa môžu prichytávať** jedna k druhej a/alebo k iným tkanivám, ako sú napr. krvinky, steny ciev a ostatné zložky krvi. Tým sa znižuje prietok a cirkulácia krvi, výsledkom čoho je syndróm hyperviskozity (rozobraté ďalej v texte).
- **Produkuje sa viac ľahkých reťazcov** než je potrebné na skombinovanie s ťažkými reťazcami na účely vytvorenia celej molekuly imunoglobulínu. Tieto nadbytočné ľahké reťazce sa nazývajú Bence Jonesove proteíny (pozrite si časť „História v poznámkach“). Volné Bence Jonesove proteíny majú molekulovú hmotnosť 22 000 daltonov a sú dostatočne malé na to, aby dokázali voľne prejsť do moču.
- **Abnormálne monoklonálne proteíny môžu mať široké spektrum aj iných vlastností** vrátane:
 - naviazania sa na normálne faktory zrážania krvi, výsledkom čoho je zvýšená náchylnosť na krvácanie, posilnené zrážanie krvi alebo flebitída (zápal žíl),
 - naviazania sa na nervy, čo môže spôsobiť neuropatiu alebo cirkulovanie hormónov spôsobujúc hormonálnu dysfunkciu.

- **Voľné Bence Jonesove proteíny sa môžu prichytávať** jeden k druhému a/alebo k iným tkanivám (rovnako ako to dokáže celá molekula imunoglobulínu). V takomto prípade je konečným výsledkom bud:

1. **AL amyloidóza** – ochorenie, pri ktorom sa ľahké Bence Jonesove reťazce (zvyčajne

Obrázok č. 3: Štruktúra molekuly imunoglobulínu



lambda) skrížene navzájom viažu do mimoriadne symetrickej štruktúry „beta-skladaného listu“ a ukladajú sa do tkanív po celom tele vrátane napr. obličiek, nervov a srdcového tkaniva, alebo

- choroba z ukladania ľahkých reťazcov (LCDD)** – ľahké reťazce (zvyčajne kappa) sa ukladajú v náhodnejšej štruktúre, no najčastejšie v malých krvných cievach očí a obličiek, alebo
- ochorenie z ukladania monoklonálnych imunoglobulínov (MIDD)** – ochorenie spôsobené ukladaním fragmentov ťažkých reťazcov, ľahkých reťazcov alebo ťažkých aj ľahkých reťazcov.

Treba si uvedomiť, že bežné krvné testy môžu kvôli „lepivosti“ alebo hyperviskozite myelómových vzoriek krvi v automatizovaných analyzátoroch krvi a/alebo kvôli interferencii s chemickými reakciami poskytnúť veľmi zvláštne výsledky.

História v poznámkach

Zvláštny proteín v moči pacienta s myelómom po prvýkrát preskúmal doktor Henry Bence Jones. Jeho pozornosť zaujal proteín v moči, ktorí sa po prevarení rozpustil, no po ochladení sa znova vyzrážal. Tieto proteíny sa nazývajú „Bence Jonesove“ ľahké reťazce. Tento pacient trpel aj zvláštnym ochorením kostí, ktoré dnes poznáme pod názvom mnohopočetný myelóm. Ďalej je uvedený stručný okomentovaný súhrn pokroku vo výskume a liečbe myelómu a súvisiacich ochorení od tohto momentu.

Tabuľka č. 1: Definície MGUS a myelómu

NÁZOV	DEFINÍCIA
Monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • monoklonálny proteín je prítomný, no zvyčajne < 3,0 g/dl • neprítomnosť charakteristík CRAB ani iných indikátorov aktívneho myelómu • monoklonálne plazmatické bunky kostnej drene < 10 %
Tlejúci mnohopočetný myelóm (SMM)	<ul style="list-style-type: none"> • vyššie štádium ochorenia než MGUS: M-komponent v sére > 3,0 g/dl a/alebo plazmatické bunky kostnej drene v rozsahu od 10 % do 60 %, avšak • neprítomnosť charakteristík CRAB ani iných indikátorov aktívneho myelómu
Myelóm založený na MDE	<ul style="list-style-type: none"> • > 60 % plazmatických buniek kostnej drene • pomer voľných ľahkých reťazcov > 100 • > 1 ložisková lézia pri vyšetrení magnetickou rezonanciou
Myelóm založený na CRAB	<ul style="list-style-type: none"> • monoklonálny proteín je prítomný a • prítomnosť jednej alebo viacerých charakteristík CRAB a/alebo indikátorov poškodenia orgánov*

*Poškodenie orgánov klasifikované anglickou skratkou „CRAB“ alebo akýkoľvek iný závažný klinický problém spájaný s progresiou myelómu, ako je recidivujúca infekcia alebo neuropatia nesúvisiaca s liečbou

C – (Calcium) zvýšená hladina vápnika (> 10 mg/dl)

R – (Renal) dysfunkcia obličiek (kreatinín > 2 mg/dl alebo klírens kreatinínu < 40 ml/min)

A – (Anemia) anémia (hemoglobín < 10 g/dl alebo pokles o > 2 g/dl v porovnaní s normálnou hodnotou pacienta)

B – (Bone) ochorenie kostí (jedna alebo viac osteolytických lézií zistených pri rádiografickom vyšetrení kostry, WBLC CT alebo PET/CT vyšetrení)

Jedna alebo viac charakteristík CRAB alebo iné výrazné problémy sú potrebné na stanovenie diagnózy symptomatického myelómu

1844–1850

Prvé popisy prípadov myelómu hovorili o „mollitus a fragilitas ossium“ (mäkkých a krehkých kostiach). Prvým zdokumentovaným pacientom bol Thomas Alexander McBean, ktorého v roku 1845 v Londýne diagnostikoval W. Macintyre. Nezvyčajný problém s močom, ktorý objavil, kompletne preskúmal H. Bence Jones, ktorý v roku 1848 svoje zistenia publikoval. V roku 1846 chirurg J. Dalrymple určil, že v postihnutých kostiach sa nachádzajú bunky, o ktorých sa následne ukázalo, že ide o plazmatické bunky. V roku 1850 W. Macintyre publikoval kompletne podrobné informácie tohto prípadu Bence Jonesovho myelómu. V roku 1844 publikoval S. Solly podobný prípad myelómu (Sarah Newbury), no bez akéhokoľvek podrobného skúmania moču.

1873

J. von Rusticzky zaviedol pojem „mnohopočetný myelóm“, ktorý označoval prítomnosť mnohopočetných lézií plazmatických buniek v kosti.

1889

O. Kahler publikoval podrobný klinický popis mnohopočetného myelómu – „Kahlerovej choroby“.

1890

S. Ramon y Cajal po prvýkrát presne mikroskopicky opísal plazmatické bunky.

1900

J. H. Wright zistil, že myelómové bunky sú plazmatické bunky.

1903

F. P. Weber zistil, že lytické lézie, neskôr známe ako myelómové ochorenie kostí, je možné zistiť pomocou RTG vyšetrenia.

1909

F. P. Weber naznačil, že plazmatické bunky v kostnej dreni spôsobujú deštrukciu myelómovej kosti.

30. roky 20. storočia

Kým sa v 30. rokoch 20. storočia nezačali vo väčšom rozsahu vykonávať odbery vzoriek kostnej drene, bežné diagnostikovanie myelómu bolo problematické. Vývoj ultracentrifúgy a elektroforézy na separovanie proteínov v sére/moči prispeli ku zlepšeniu skríningu aj diagnostiky.

1953

Vďaka imunoelektroforéze bola možná presná identifikácia monoklonálnych myelómových proteínov. Imunofixácia bola odvtedy zavedená ako citlivejšia metóda.

1956

L. Korngold a R. Lipari zistili, že Bence Jonesove proteíny sú spojené s normálnym gamaglobulínom v sére ako aj abnormálnymi proteínmi v sére. Na ich počesť sa tieto dva typy Bence Jonesových proteínov označujú ako kappa (κ) a lambda (λ).

1958

V ZSSR sa objavil sarkolyzín. Z neho sa odvodil melfalán (Alkeran®). Po prvýkrát bola možná liečba.

1961

J. G. Waldenström zdôraznil význam rozlišovania medzi monoklonálnymi a polyklonálnymi gamapatiami. Spojil IgM monoklonálne proteíny s makroglobulinémiou ako odlišným ochorením ako je myelóm.

1962

D. E. Bergsagel po prvýkrát zaznamenal úspešnú liečbu myelómu s melfalánom.

1964

D. R. Korst po prvýkrát zaznamenal úspešnú liečbu myelómu s cyklofosfamidom (Cytosan®). Výsledky s cyklofosfamidom boli podobné ako výsledky s melfalánom.

1969

R. Alexanian preukázal, že melfalán v kombinácii s prednizónom dosahuje lepšie výsledky ako samotný melfalán.

1975

Zaviedol sa systém na určenie štádia myelómu podľa Durieho a Salmona. Pacienti boli klasifikovaní na účely posúdenia prínosov chemoterapie v rôznych štádiách ochorenia (I, II, III, A alebo B).

1976–1992

Vyskúšalo sa viacero kombinácií chemoterapeutických látok vrátane režimu M2 (VBMCP), VMCP-VBAP a ABCM s určitou indikáciou superiority v porovnaní s MP. V roku 1992 však komparatívna analýza (W. M. Gregory) ukázala ekvivalentné výsledky pre všetky kombinácie.

1979–1980

Po prvýkrát zavedený značkovací index (analýza rastovej frakcie) ako test na myelóm a súvisiace ochorenia. Zistila sa plató fáza myelómu, ktorá bola definovaná ako stabilná remisia počas ≥ 6 mesiacov. Plató fáza je obdobie, kedy je rastová frakcia (LI%) reziduálnych plazmatických buniek kostnej drene nulová.

1982

A. Fefer a E. F. Osserman vykonali transplantáciu medzi dvojčkami ako liečbu myelómu.

1983

Prvé použitie hladiny $\beta 2$ mikroglobulínu v sére ako prognostického testu (R. Bataille, J. A. Child a B. Durie).

1984

B. Barlogie a R. Alexanian zaviedli VAD (vinkristín + Adriamycin® + dexametazón) chemoterapiu.

1984–1986

Prvé správy rôznych vedcov o alogénnej transplantácii pri myelóme.

1986–1996

Rôzni vedci vo veľkom množstve skúšaní hodnotili vysokodávkovanú liečbu s autológou kostnou dreňou alebo

záchranou kmeňových buniek. Zaviedli sa jednoduché (T. J. McElwain) aj dvojité (B. Barlogie) transplantačné postupy.

1996

- Prvé randomizované skúšanie naznačujúce možný prínos vysokodávkovanej liečby podporovanej transplantáciou kostnej drene v porovnaní so štandardnou chemoterapiou (M. Attal v mene skupiny IFM).
- Randomizované skúšanie bisfosfonátu pamidronát (Aredia®) v porovnaní s placebom naznačujúce redukciu kostných problémov („udalosti súvisiace s kostrou“).

1997

Dôkaz o tom, že vírusy môžu byť zapojené do procesu spúšťania myelómu. Myelóm sa častejšie vyskytuje u pacientov s HIV a hepatítidou typu C. V dendritických bunkách kostnej drene sa našiel ľudský herpes vírus-8 (HHV-8). V krvi sa zaznamenala RNA so špecifitou pre SV40 vírus Simian (opičí vírus) spôsobujúci rakovinu.

1998

- Stále sa skúma úloha vysokodávkovanej chemoterapie s autológou a alogénou transplantáciou. Veľkosť prínosu a populácie pacientov, ktorej by to pomohlo, zostáva nejasná. Ukazuje sa, že pri transplantácii ako súčasť počiatočnej (indukčnej) liečby sa dosahujú podobné výsledky ako pri transplantácii pri prvom relapse.
- Ukazuje sa, že delécie chromozómu 13 sú zlým prognostickým faktorom pre transplantáciu aj niektoré ďalšie liečby.
- Nové skúšanie opätovne potvrdzuje, že prednizón je užitočná udržiavacia liečba, pričom remisia sa predlžuje. Taktiež sa znova ukazuje, že aj interferón alfa určitou mierou pomáha predlžovať remisiu.

1999

- Ukazuje sa, že u pacientov s relabujúcim/refraktérnym ochorením je talidomid účinnou antimyelómovou liečbou.
- Zavádzajú sa minialogénne transplantácie ako menej toxická metóda na dosiahnutie účinku štep-verzus-myelóm.
- V randomizovanom francúzskom skúšaní sa ukazuje, že dvojité autológna transplantácia nie je značným prínosom v porovnaní s jednou transplantáciou.
- Dlhodobým sledovaním sa ukazuje, že liečba liekom Aredia počas dvoch rokov je užitočná.

2000

Po prvýkrát existuje viacero sľubných nových prístupov pri liečbe myelómu. Nové klinické skúšania zahŕňajú analógy talidomidu (napr. lenalidomid, resp. Revlimid®), analógy Adriamycinu s dlhodobým účinkom (napr. pegylovaný doxorubicín, resp. Doxil®), oxid arzenitý (Trisenox®), liečivá pôsobiace proti angiogenéze (napr. inhibítory tyrozínkinázy VEGF), látky blokujúce adhéziu buniek a proteazómové inhibítory (napr. bortezomib, resp. Velcade®).

2001

Navrhnutý nový klasifikačný systém pre myelóm a súvisiace ochorenia.

2002

- Dôkaz o účinnosti nových liečiv v klinických skúšaní vrátane liekov Velcade (fáza III, Millennium) a Revlimid (fáza III, Celgene).
- Približne 70% miera odpovede pri kombinovanej liečbe talidomidu a dexametazónu v rámci liečby myelómu v prvej línii.
- Anglický výbor pre medicínsky výskum (Medical Research Council – MRC) prezentuje na výročnom stretnutí

Americkej hematologickej spoločnosti (American Society of Hematology – ASH) výsledky autológnej transplantácie. Celkovo sa zaznamenal prínos, a to najmä u pacientov s vysokými hladinami $\beta 2$ mikroglobulínu v sére ($> 7,5$ mg/l).

2003

- Americký Úrad na kontrolu potravín a liekov (FDA) schvaľuje bortezomib (PS-341, resp. Velcade) na liečbu myelómu, ktorý relaboval minimálne po dvoch predchádzajúcich liečbach.
- Výsledky výboru MRC týkajúce sa autológnej transplantácie poskytujú druhý súbor randomizačných údajov naznačujúcich prínos autológnej transplantácie v porovnaní so štandardne dávkovanou chemoterapiou.
- Výsledky skúšania skupiny Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), v ktorom sa porovnávala jedna transplantácia s dvojitou transplantáciou, ukazujú celkový prínos dvojitej transplantácie po viac ako 4-ročnom období sledovania. U pacientov, ktorí už dosiahli kompletnú remisiu po prvej transplantácii, sa však nezistil žiadny výrazný dodatočný prínos.
- Skupina Little Rock (J. Shaughnessy/ B. Barlogie) preukazuje, že kostné ochorenie pri myelóme súvisí s produkciou určitého proteínu s názvom DKK-1.

2004

- Výsledky randomizovaného skúšania ECOG, ktoré porovnávalo talidomid plus dexametazón verzus samotný dexametazón u predtým neliečených pacientov s myelómom, naznačujú 59% mieru odpovede pri kombinácii a 41% pri samotnom dexametazóne (kritériá ECOG).
- Výsledky randomizovaného skúšania prebiehajúceho vo viacerých zdravotníckych zariadeniach, ktoré porovnávalo Velcade s dexametazónom, naznačujú superioritu lieku Velcade.

- Predbežné výsledky s liekom Velcade pri liečbe v prvej línii sú vynikajúce: 83% miera odpovede pri kombinácii Velcade + dexametazón a 94% pri kombinácii Velcade + Adriamycin + dexametazón a možnosť odberu kmeňových buniek s úspešnou transplantáciou a uchytením („engraftment“).
- Zavádza sa nový systém na určovanie štádia myelómu – medzinárodný systém na určovanie štádia ochorenia (ISS).

2005

- Dve veľké skúšania fázy III ukazujú, že pri relabujúcom myelóme je lenalidomid v kombinácii s dexametazónom lepší než samotný dexametazón (čas do progresie > 15 mesiacov verzus päť mesiacov).
- Úrad FDA v plnom rozsahu schvaľuje Velcade na liečbu pacientov s myelómom po jednej predchádzajúcej liečbe.
- Zverejňuje sa medzinárodný systém na určovanie štádia ochorenia (ISS), ktorý vypracovala medzinárodná pracovná skupina pre myelóm (IMWG) International Myeloma Foundation (IMF).
- Vo včasnej fáze vývoja je niekoľko nových liečiv.
- Ukazuje sa, že pridanie talidomidu ku štandardnému režimu melfalán + prednizón ponúka značný dodatočný prínos. Prebieha niekoľko priamych („upfront“) skúšaní.

2006

- Vypracovávajú a publikujú sa nové kritériá odpovede na hodnotenie prínosu liečby
- Úrad FDA schvaľuje lenalidomid (Revlimid) na liečbu myelómu v kombinácii s dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu.
- Vo fáze vývoja je stále mnoho nových liečiv.

2007

- Úrad FDA prijíma doplnkovú žiadosť o schválenie novej liečby (NDA), ktorá sa týka kombinácie Velcade plus Doxil na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho myelómu u pacientov, ktorí neboli predtým liečení liekom Velcade a absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu.
- V skúšaní fázy III sa porovnáva kombinácia talidomid + dexametazón plus Doxil s kombináciou talidomid + dexametazón pri novodiagnostikovanom myelóme.

2008

- Európska lieková agentúra (EMA) schvaľuje talidomid ako súčasť MPT režimu (melfalán + prednizón + talidomid) v rámci liečby v prvej línii.
- Úrad FDA schvaľuje Velcade ako súčasť VMP režimu (Velcade + melfalán + prednizón) v rámci liečby v prvej línii.
- Vyvíja sa mnoho nových liečiv a prebiehajú skúšania. Proteazómový inhibítor druhej generácie karfilzomib (PR-171, ktorý je neskôr známy pod svojim značkovým názvom Kyprolis®), sa v raných skúšaníach preukazuje ako sľubné liečivo.
- Úrad FDA schvaľuje plerixafor (Mozobil®) v kombinácii s G-CSF na odber kmeňových buniek pri autológnej transplantácii u pacientov s myelómom.

2009

- Vývoj nových liekov pokračuje vrátane povzbudzujúcejších výsledkov skúšaní proteazómových inhibítorov druhej generácie karfilzomib a NP-0052, inhibítorov HDAC vorinostat a panobinostat, disruptora HSP-90 tanespimycín, monoklonálnej protilátky elotuzumab a imunomodulačného lieku tretej generácie (IMiD®) pomalidomid (neskôr známy pod značkovým názvom Pomalyst®).

- Analýza pracovnej skupiny IMWG ukazuje, že cytogenetické a FISH abnormality sú v kombinácii so štádiom ISS prognostickým faktorom. Pomocou niektorých nových liečob sa prekonalí zlé rizikové faktory.
- Pozitívne výsledky indukčnej liečby CyBorD pri novodiagnostikovanom myelóme.
- Pracovná skupina IMWG publikuje usmernenia pre analýzu voľných ľahkých reťazcov v sére a tiež konsenzuálne vyhlásene a usmernenia týkajúce sa zobrazovacích techník pri diagnostike a monitorovaní myelómu.
- Viaceré publikácie O. Landgrena podporujú genetické charakteristiky pri patogenéze monoklonálnej gamapatie nejasného významu (MGUS) a B. M. Weiss preukazuje, že u väčšiny pacientov sa pred myelómom vyskytuje MGUS.

2010

- Úrad FDA schvaľuje stratégiu na hodnotenie a zmiernenie rizika (REMS) s cieľom zabezpečiť bezpečné používanie látok stimulujúcich erythropoézu (ESA), ktoré môžu podporovať rast nádoru, skrátenie prežívania alebo zvýšenie rizika kardiovaskulárnych príhod.
- Predbežná identifikácia receptorov pre erytropoetín (Epo) na myelómových bunkách.
- Vývoj nových liekov pokračuje vrátane povzbudzujúcejších výsledkov zo skúšaní proteazómového inhibítora druhej generácie karfilzomib, inhibítorov HDAC vorinostat a panobinostat, monoklonálnej protilátky elotuzumab a imunomodulačného lieku tretej generácie pomalidomid.
- V niekoľkých skúšaní sa naznačuje úloha lenalidomidu pri udržiavacej liečbe.
- Liečba v prvej línii s novými liečivami môže byť rovnako účinná ako transplantácia u vhodných pacientov.

- Kyselina zoledrónová (Zometa®) môže mať antimyelómový účinok. Efektívnou dentálnou hygienou sa znižuje výskyt osteonekrózy čeluste (ONJ).
- S. Rajkumar preukazuje v skúšaní ECOG E4A03 superioritu lenalidomidu v kombinácii s nízkodávkovaným dexametazónom v porovnaní s lenalidomidom v kombinácii so štandardne dávkovaným dexametazónom.
- P. Richardson publikuje pozitívne výsledky indukčnej liečby s RVD (Revlimid + Velcade + dexametazón) v prípade novodiagnostikovaného myelómu.
- Pracovná skupina IMWG publikuje konsenzuálne vyhlásenie o alogénnej transplantácii, ktorá sa u pacientov s myelómom odporúča len v rámci klinického skúšania.

2011

- Schválenie subkutánneho (s.c.) podania lieku Velcade na základe medzinárodného skúšania fázy III, ktoré viedol P. Moreau (skupina IFM).
- J. San Miguel a O. Landgren vyslovujú potrebu opätovne definovať asymptomatický, resp. tlejúci mnohopočetný myelóm (SMM) a liečiť vysokorizikový SMM.
- A. Palumbo publikuje novú paradigmu liečby starších pacientov.
- O. Landgren a tím z Národného onkologického inštitútu (NCI) preukazujú vyššiu incidenciu MDS a AML u pacientov s MGUS.
- Štúdia CAFE preukazuje, že balóniková kyfoplastika je pri liečbe bolestivých kompresívnych zlomenín stavcov lepšia než nechirurgické prístupy.
- Španielska skupina pre myelóm (GEMM) stanovuje, že kompletná odpoveď (CR) po transplantácii kmeňových buniek je „hlavným prognostickým faktorom“.

- Talianska skupina preukazuje koreláciu CR s dlhodobým PFS a OS u starších pacientov liečených novými liečivami.
- Pracovná skupina IMWG publikuje usmernenia na liečbu pacientov, ktorí sú vhodnými kandidátmi na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

2012

- Úrad FDA schvaľuje karfilzomib (Kyprolis) na liečbu pacientov s myelómom, ktorí absolvovali minimálne dve predchádzajúce liečby, vrátane liečby bortezomibom a imunomodulačnými liekmi, a preukázateľnou progresiou ochorenia v priebehu 60 dní od poslednej liečby.
- Pracovná skupina IMWG publikuje údaje o progresii a prežívaní po liečbe s imunomodulačnými liekmi a bortezomibom a stanovuje štandard v podobe 9-mesačného mediánu OS.
- Pracovná skupina IMWG publikuje konsenzuálne vyhlásenie o plazmocelulárnej leukémii vrátane diagnostických požiadaviek, kritérií odpovede a odporúčaní týkajúcich sa liečby.
- Štúdia EVOLUTION, ktorá zahŕňa 4 liečivá (bortezomib, dexametazón, cyklofosfamid a lenalidomid), nepreukazuje žiadny prínos a väčšiu toxicitu než režimy VCD a VRD zahŕňajúce 3 liečivá.
- M. Faham prezentuje prácu o detekcii cirkulujúcich myelómových buniek v periférnej krvi u 93% pacientov testovaných pomocou veľkoobjemového (tzv. „high-throughput“) sekvenovania DNA a RNA.
- V skúšaní karfilzomibu pri kombinovaných liečbach (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) a pomalidomidu pri kombinovaných liečbach (Pd, PKD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, PVDd) sa preukazuje ich účinnosť ako „platformových“ liečiv.

- Prvé skúšania perorálnych proteazómových inhibítorov MLN9708 (ixazomib) a ONX0912 (oprozomib).
- Prvé skúšania monoklonálnej protilátky proti CD 38 – daratumumabu preukazujú aktivitu jedného liečiva.

2013

- Úrad FDA schvaľuje pomalidomid (Pomalyst) na liečbu pacientov s myelómom, ktorí absolvovali minimálne dve predchádzajúce liečby, vrátane liečby lenalidomidom a bortezomibom, a preukázateľnou progresiou ochorenia v priebehu 60 dní od poslednej liečby.
- Prvé prezentované skúšania monoklonálnej protilátky proti CD-SAR650984 preukazujú aktivitu v podobe monoliečby.
- M. V. Mateos et al. publikujú výsledky skúšania, v ktorom sa porovnával lenalidomid plus dexametazón verzus sledovanie pri vysokorizikovom SMM. V ramene s kombináciou lenalidomid + dexametazón boli čas do progresie (TTP) a celkové prežívanie (OS) významne dlhšie.
- Skúšanie FIRST skupiny IFM preukazuje superioritu nepretržitej liečby s kombináciou lenalidomid + dexametazón v porovnaní s MPT alebo kombináciou lenalidomid + dexametazón počas 18 mesiacov, čím sa položili základy na neskoršie schválenie lenalidomidu v prvej línii agentúrou EMA.
- Kombinácia bortezomibu, dexametazónu a inhibítora HDAV panobinostatu zlepšuje pri relabujúcom/refraktérnom myelóme prežívanie bez progresie v porovnaní s kombináciou bortezomib + dexametazón.
- V dvoch skúšaní sa zisťuje, že progresia SMM na aktívne ochorenie je značne rozdielna, a to v závislosti od základného cytogenetického podtypu ochorenia.

- B. Paiva et al. publikujú imunofenotypizačný algoritmus na identifikáciu novodiagnostikovaného myelómu s charakterom podobným MGUS a dlhohodej kontroly ochorenia.
- A. Dispenzieri et al. opätovne klasifikovali vysokorizikový SMM ako aktívny MM, ktorý si vyžaduje liečbu.

2014

- A. Palumbo publikuje metaanalýzu druhých primárnych malignít pri liečbe lenalidomidom a identifikuje zvýšené riziko pri kombinácii melfalán + lenalidomid, no nie pri kombináciách lenalidomid + cyklofosfamid či lenalidomid + dexametazón.
- M. T. Drake et al. zistia, že u pacientov s MGUS je v porovnaní s kontrolnými pacientmi v rovnakom veku mikroarchitektúra kortikálnej kosti oslabená.
- Nové metódy detekcie minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD) pomocou multiparametrovej prietokovej cytometrie a hĺbkového sekvenovania ponúkajú vyššiu citlivosť pri kvantifikovaní odpovede na liečbu.
- A. Palumbo et al. stanovujú, že nepretržitá liečba zlepšuje v porovnaní s liečbou s fixným trvaním PFS1, PFS2 a OS.
- Úrad FDA schvaľuje test Hevylite® na použitie pri IgA a IgG myelóme.
- S. J. Russell publikuje zásadný dôkaz o systémovej onkolytickej vírusovej liečbe s vírusom osýpok.
- Pracovná skupina IMWG publikuje aktualizované kritériá na diagnostiku myelómu, v ktorých ultra vysokorizikový SMM definuje ako myelóm.
- Na základe skúšania FIRST schvaľujú úrad FDA a agentúra EMA lenalidomid (Revlimid) v prvej línii liečby s

2015

- Na základe skúšania FIRST schvaľujú úrad FDA a agentúra EMA lenalidomid (Revlimid) v prvej línii liečby s

- obmedzením, ktoré sa týka odberu kmeňových buniek po maximálne štyroch cykloch liečby, dôsledného monitorovania počtu krviniek a rizika SPM po transplantácii.
- Pracovná skupina IMWG publikuje správu o nástroji na geriatrické hodnotenie, ktorý vyvinuli A. Palumbo et al.
- Pracovná skupina IMWG publikuje konsenzuálne vyhlásenie o úlohe MRI pri manažmente pacientov s myelómom.
- Pracovná skupina IMWG publikuje konsenzuálne odporúčania týkajúce sa jednotného nahlasovania klinických skúšaní.
- Pracovná skupina IMWG upravuje medzinárodný systém na určovanie štádia (R-ISS) mnohopočetného myelómu (pozrite si tabuľku č. 4).
- Pracovná skupina IMWG spoločne publikuje konsenzuálne vyhlásenie o záchranej transplantácii hematopoetických buniek u pacientov s relabujúcim mnohopočetným myelómom (s ASBMT, ESBMT a BMTCTN).
- Úrad FDA schvaľuje panobinostat (Farydak®) v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí absolvovali minimálne dve predchádzajúce režimy vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku.
- V novembri schvaľuje úrad FDA tri nové lieky na liečbu relabujúceho ochorenia: daratumumab (Darzalex®) – prvá monoklonálna protilátka na liečbu myelómu, potom ixazomib (Ninlaro®) – prvý perorálny proteazómový inhibítor a napokon elotuzumab (Empliciti®) – imunostimulačná monoklonálna protilátka. Posledné dva lieky sú indikované v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom.

2016

- Pracovná skupina IMWG publikuje dokument *Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients*.
- Pracovná skupina IMWG publikuje dokument *Recommendations for management of relapsed multiple myeloma*.
- Pracovná skupina IMWG publikuje dokument *Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment*.
- Pracovná skupina IMWG publikuje dokument *Consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*.
- V októbri sa na Islande spúšťa skúšanie iStopMM®, ktoré vedie hlavný skúšajúci S. Kristinsson, a financuje ho iniciatíva Black Swan Research Initiative® (BSRI®) nadácie IMF. Všetci obyvatelia starší ako 40 rokov, ktorí poskytli súhlas (približne 140 000 ľudí), sa testujú na MGUS, SMM a myelóm. Ľudia s myelómom sa liečia, ľudia s MGUS a SMM sa monitorujú a ponúka sa im účasť v randomizovanom klinickom skúšaní s cieľom zabrániť nástupu myelómu.

Epidemiológia

V USA momentálne žije viac ako 100 000 ľudí s myelómom. Podľa programu dohľadu, epidemiológie a konečných výsledkov (SEER) Národného onkologického ústavu (NCI) je myelóm zodpovedný za 1,8% všetkých nových prípadov rakoviny. V roku 2016 sa myelóm diagnostikoval približne 30 330 Američanom a na následky tohto ochorenia zomrelo približne 12 650 ľudí. Myelóm sa častejšie vyskytuje u mužov ako u žien (pomer mužov a žien je 1,44 : 1) a u jedincov afroamerického pôvodu.

Incidenca myelómu stúpa s vekom a v rámci krajín sa líši od < 1/100 000 v Číne po približne 4/100 000 v najrozvinutejších západných krajinách. Stúpajúcu incidenciu v priebehu posledných desaťročí čiastočne vysvetľuje dostupnosť lepších diagnostických techník a vyšší priemerný vek celkovej populácie. Trend v podobe častejšieho výskytu myelómu u pacientov mladších ako 55 rokov poukazuje na dôležité environmentálne príčinné faktory za posledných 60 rokov.

- V novembri schvaľuje úrad FDA daratumumab v kombinácii s lenalidomidom + dexametazónom (na základe skúšania POLLUX) alebo v kombinácii s bortezomibom + dexametazónom (na základe skúšania CASTOR) na liečbu pacientov, ktorí absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu.
- Skúšanie BMT CTN StaMINA prezentované na stretnutí spoločnosti ASH preukazuje rovnaké PFS a OS po 38 mesiacoch sledovania pre každý z troch prístupov k priamej transplantácii: (1) ASCT, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba lenalidomidom, (2) tandemová ASCT, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba lenalidomidom a (3) ASCT plus štyri cykly VRD konsolidácie, po ktorých nasleduje udržiavacia liečba lenalidomidom.

2017

- B. Durie et al. publikujú v časopise *Lancet* výsledky randomizovaného skúšania SWOG 0777 fázy III, ktoré porovnávalo VRD s RD u pacientov s novodiagnostikovaným myelómom, ktorí neboli vhodnými kandidátmi na ASCT. Skúšanie preukazuje superioritu trojkombinácie zahŕňajúcej proteazómový inhibítor a imunomodulačnú látku.

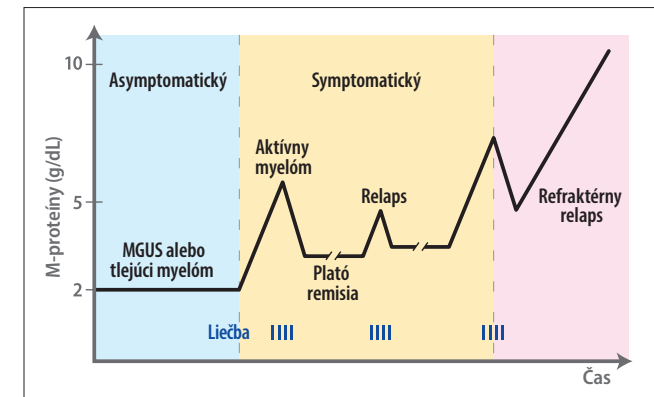
V niekoľkých nedávnych štúdiách sa hodnotila príčinná súvislosť alebo predispozícia na myelóm, MGUS a súvisiace poruchy. Medzi jednoznačné príčinné faktory patrí vystavenie sa toxickým chemickým látkam v životnom prostredí alebo v práci. Medzi osoby so zvýšeným rizikom myelómu patria požiarnici, iní záchranári a osoby rôzneho povolania, pri ktorom sa vystavujú toxickým látkam, ako napr. poľnohospodári a pracovníci na farmách, ale aj obézni ľudia. Rizikovým faktorom pre myelóm môže byť aj konzumácia morských plodov kontaminovaných ťažkými kovmi a/alebo chemickými látkami. Iné zdravotné stavy vrátane porúch imunitného systému a infekcie môžu byť základnými alebo spúšťajúcimi faktormi. Niektoré štúdie sa zameriavajú na genetické rizikové faktory pre myelóm.

Patofyziológia

Nekontrolovaný rast myelómových buniek má mnoho následkov vrátane:

- poškodenia kostry,
- zlyhania kostnej drene,
- zvýšeného objemu a viskozity plazmy,
- potlačenia tvorby normálnych imunoglobulínov,
- renálnej insuficiencie.

Obrázok č. 4: Fázy ochorenia



Ochorenie však môže byť mnoho rokov asymptomatické, ako už bolo spomínané pri MGUS. V symptomatickej fáze je najčastejším prejavujúcim symptómom bolesť kostí. Hladiny M-proteínu v sére a/alebo moči sú zvýšené a zvyčajne v čase stanovenia diagnózy stúpajú. (Upozornenie: „M“ sa používa na označenie monoklonálneho, myelómového, monoklonálneho imunoglobulínu a M-komponentu. Nejde o úplne identické termíny, no používajú sa ako synonymá.) Na obrázku č. 4 je znázornený všeobecný vzor fáz ochorenia u pacientov. Treba si uvedomiť, že môže nastať viacero období odpovede a remisie. V tabuľke č. 2 je schematickou formou zhrnutá patofyziológia myelómu.

Ochorenie kostí

Už od prvého rozpoznanie myelómu v roku 1844 existovala vedomosť o nezvyčajnom a jedinečnom ochorení kostí. Až nedávno sa podarilo zistiť mechanizmy, ktoré sú v tom zapojené. Prvým vodidlom bola skutočnosť, že v miestach deštrukcie kosti boli myelómové bunky aj zvýšený počet osteoklastov. Pri pochopení mechanizmov pomohlo zistenie, že myelómové bunky produkujú faktory aktivujúce osteoklasty (OAF) na identifikáciu lokálnych cytokínov (napr. IL-1 β , IL-6, TNF- α a - β), chemokínov (napr. MIP- α) a procesov medzibunkovej adhézie zahŕňajúcich β 3 integrín, pričom všetky tieto látky sú zapojené do tvorby zvýšeného počtu osteoklastov a ich zvýšenej aktivity. Zistilo sa, že hlavným mediátorom aktivácie osteoklastov je látka nazývaná ligand RANK (RANKL). Teraz sú už známe mnohé podrobnosti mechanizmov ochorenia kostí pri myelóme. Identifikovali sa niektoré ciele liečebných prístupov.

Tabuľka č. 2: Schéma patofyziológie

Zistenia na kostre		
• solitérne alebo mnohopočetné osteolytické lézie	• difúzna osteoporóza (osteopénia)	
Účinky súvisiace s deštrukciou kostí		
• zvýšená hladina vápnika v sére	• zlomeniny kostí	
• hyperkalciúria (zvýšená hladina vápnika v moči)	• úbytok na výške (kolaps stavcov)	
Extramedulárny (extraskelétálny) myelóm		
postihnutie mäkkých tkanív, najčastejšie v oblasti hlavy/krku (napr. nosohltan), taktiež v pečeni, obličkách a iných mäkkých tkanivách vrátane kože		
Periférna krv		
• anémia	• trombocytopenia	• cirkulujúce monoklonálne B lymfocyty (prekurzory myelómových buniek)
• abnormálne zrážanie	• plazmocelulárna leukémia	
• leukopénia	• cirkulujúce plazmatické bunky	
Zmeny proteínov v plazme		
• hyperproteinémia (zvýšená hladina proteínov)	• zúžená aniónová medzera (nízka hladina sodíka v sére)	
• hypervolémia (zväčšený objem)	• zvýšená hladina β 2-mikroglobulínu v sére	
• monoklonálne imunoglobulíny (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM alebo len ľahké reťazce)	• znížená hladina albumínu v sére	
	• zvýšená hladina IL-6 a C-reaktívneho proteínu (CRP) v sére	
Abnormality obličiek		
• proteinúria, valce bez leukocytov či erytrocytov	• urémia (zlyhanie obličiek)	
• tubulárna dysfunkcia s acidózou (Fanconiho syndróm)	• amyloidóza alebo ochorenie z ukladania ľahkých reťazcov a renálna dysfunkcia	

Okrem aktivácie osteoklastov je ďalšou charakteristikou myelómového ochorenia kostí inhibícia osteoblastov, ktoré sú zodpovedné za tvorbu novej kosti a hojenie kostí. „Spojenie“ medzi funkciou osteoklastov a osteoblastov je zodpovedné za normálnu remodeláciu kostí a ich opravu. Skúmajú sa aj mechanizmy zodpovedné za takéto „nespojenie“ pri myelóme. Novým dôležitým zistením je skutočnosť, že statíny na znižovanie hladiny cholesterolu (inhibitory HMGF-CoA reduktázy, napr. Lipitor®, Mevacor®) môžu zlepšovať aktivitu osteoblastov a podporovať hojenie kostí. Preukázalo sa, že bortezomid aj lenalidomid okrem toho, že majú silný antimyelómový účinok, podporujú aj hojenie kostí. Momentálne prebiehajú štúdie, v ktorých sa ďalej skúma prínos niektorých kostných liečob.

Anémia

Anémia je charakteristickým znakom myelómu. Hoci je jednoduché fyzické premiestnenie prekursorov červených krviniek kostnej drene nepochybne faktorom, funkčnejšie vysvetlenie ponúka inhibícia tvorby červených krviniek účinkami cytokínov a adhezívnych molekúl v mikroprostredí. Dva výskumné tímy opísali zapojenie hepcidínu (čo je peptidový hormón, ktorý riadi reguláciu železa) pri anémii spôsobenej myelómom. Ich výskum bol založený na hypotéze, že interleukín-6 (IL-6) a určité kostné morfogenetické proteíny (BMP), čo sú cytokíny produkované pri myelóme, sú známymi regulátormi hepcidínu.

Teda pri úspešnej liečbe myelómu dochádza ku zlepšeniu anémie. Vzhľadom na správy o spojení erythropoetínu so zvýšeným rastom nádorov a zníženým prežívaním onkologických pacientov a identifikovaní receptorov erythropoetínu na myelómových bunkách by sa mal rekombinantný erythropoetín (napr. Epogen® alebo Procrit®) používať s opatrnosťou.

Dysfunkcia obličiek

U pacientov s myelómom je poškodenie funkcie obličiek častá komplikácia. Neznamená to však, že každý pacient bude mať tento problém. U niektorých pacientov poškodzujú myelómové proteíny (najmä Bence Jonesove ľahké reťazce) obličky prostredníctvom rôznych mechanizmov od poškodenia tubulov v dôsledku nahromadenia veľkého množstva vyvráždianých ľahkých reťazcov cez účinky myelómových proteínov uložených vo forme amyloidov až po selektívne poškodenie tubulov v dôsledku metabolických účinkov stavu označovaného ako Fanconiho syndróm. Fanconiho syndróm je typ selektívneho poškodenia tubulov obličiek s únikom aminokyselín a fosforečnanov, čo môže na druhej strane spôsobovať metabolické kostné ochorenie.

Medzi ďalšie dôležité faktory, ktoré súvisia s dysfunkciou obličiek u pacientov s myelómom, patria zvýšené hladiny vápnika a/alebo kyseliny močovej, infekcia a účinky liekov (napr. nefrotoxické antibiotiká, nesteroidné protizápalové lieky – NSAID) alebo kontrastných látok či farbív, ktoré sa používajú pri diagnostických vyšetreniach. Dôležitým zistením je potenciálne toxický účinok kontrastných látok na báze gadolína, ktoré sa používajú pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou. Pacienti, ktorí majú problémy s obličkami, by mali použitie gadolína prediskutovať so svojimi lekármi. Najmä u pacientov s myelómom treba mať na pamäti potenciálne poškodenie obličiek a dodržiavanie dostatočného príjmu tekutín s cieľom zabrániť škodlivým vplyvom týchto rôznych faktorov.

Dysfunkcia iných orgánov

Myelómové bunky sa môžu hromadiť v kostnej dreni a/alebo v rôznych tkanivách a spôsobovať široké spektrum potenciálnych komplikácií.

- **Neurologické účinky** – U pacientov s myelómom býva nervové tkanivo často postihnuté, a to buď v dôsledku priamych účinkov protilátok proti myelómovým proteínom na nervy (napr. myelínové pošvy), alebo ukladania amyloidových fibril na nervy, čím sa narúša ich funkcia. Výsledkom týchto účinkov je periférna neuropatia, ktorá sa musí odlišiť od ostatných príčin neuropatie, ako sú napr. diabetes mellitus alebo primárne nervové poruchy (napr. skleróza multiplex, Parkinsonova choroba a mnoho iných). Keďže pacienti s myelómom sú náchylní na infekcie, celkom častá je vírusová infekcia nervového tkaniva, ide hlavne o vírus varicella zoster (ovčie kiahne), vírus herpes zoster (pásový opar), Epsteinov-Barrovej vírus (mononukleóza) alebo cytomegalovírus a výsledkom môže byť Bellova obrna (čiasťočná paralýza tváre) alebo iné komplikácie.
- **Plazmocytómy** – Plazmocytómy nachádzajúce sa v kostiach aj mäkkých tkanivách môžu spôsobiť tlačenie alebo posun nervov, miechy alebo dokonca mozgového tkaniva. Tieto účinky súvisiace s tlakom sú z lekárskeho hľadiska často urgentné a vyžaduje sa okamžitá liečba vysokými dávkami kortikosteroidov, radiačná terapia alebo neurochirurgický zákrok.

- **Infekcie** – Okrem toho, že pacientov s myelómom zvyknú značne postihovať kostné ochorenia, snáď jediným najcharakteristickejším znakom je predispozícia na infekcie. Ešte nie sú úplne známe mechanizmy zodpovedné za náchylnosť na infekcie. Výsledkom prítomnosti aktívneho myelómu v kostnej dreni je poškodenie normálnej funkcie imunitného systému vrátane inhibície produkcie normálnych protilátok (čo sa odráža hypogamaglobulinémiou), narušenej funkcie T lymfocytov a aktivovanej, no chybné funkcie monocytov/makrofágov. Niektoré štúdie naznačujú, že faktor pochádzajúci z aktivovaných makrofágov zvyšuje aktivitu myelómu a zároveň aj inhibuje tvorbu normálnych imunoglobulínov a funkciu T lymfocytov.

Pacienti s myelómom sú náchylní na vírusové infekcie aj infekcie „opuzdrenými“ baktériami, ako je napr. pneumokokus. Avšak vzhľadom na neutropéniu a účinky vysokodávkovanej chemoterapie a dodatočné lokálne účinky implantovaných katétrov (napr. Hickmanových a Groshonových katétrov alebo PICC kanýl) sa u pacientov s myelómom, ktorí podstupujú liečbu, môže vyskytnúť celé spektrum bakteriálnych, mykotických a oportunistických infekcií.

Summa summarum, hlavné aspekty infekcií u pacientov s myelómom sú tieto:

- **Oslabená imunita** kvôli myelómu
- **Nízky počet bielych krviniek** kvôli myelómu vytvorenému v kostnej dreni a/alebo vplyvu liečby.

Infekciu, či akúkoľvek otázku infekcie netreba ignorovať. Pacienta treba urýchlene skontrolovať a posúdiť, či je potrebná okamžitá antibiotická a/alebo antivirotická liečba. Mnoho pacientov sa naučilo mať po ruke liečbu v prípade núdze.

Typy myelómu

Typ vyprodukovaného monoklonálneho proteínu sa v rámci jednotlivých pacientov líši. Najčastejšie je to IgG a najmenej často IgE. V tabuľke č. 3 je uvedené percentuálne zastúpenie rôznych typov myelómov. Každý typ je spojený s mierne odlišnými vzormi ochorenia. Napríklad, IgA myelóm sa najčastejšie spája s ochorením mimo kosti (extramedulárne ochorenie), zatiaľ čo IgD myelóm sa častejšie spája s plazmocelulárnou leukémiou a poškodením obličiek.

Tabuľka č. 3:
Typy monoklonálneho proteínu (%)*

	%	Spolu	
1. Sérum		75%	
IgG	52		
IgA	21		
IgD	2		
	IgE	< 0,01	
2. Moču (len Bence Jonesove alebo ľahké reťazce) typy κ a λ		11%	
3. Dva alebo viac monoklonálnych paraproteínov	< 1	2%	
Len ťažké reťazce (G alebo A)	< 1		
Žiadny monoklonálny paraproteín	1		
4. IgM (zriedkavý myelóm, zvyčajne je spojený s Waldenströmovou makroglobulinémiou)		12%	
	Spolu	100%	

* To zahŕňa rôzne typy MGUS a myelómu ako aj Waldenströmovu makroglobulinémiu.
Zdroj: Údaje o 1827 pacientoch s myelómom, ktoré nazhromaždili a analyzovali W. Pruzanski a M. A. Ogrzylo, 1970.

Klinické symptómy

U približne 70% pacientov s myelómom sa prejavuje bolesť rôznej intenzity, často v spodnej časti chrbta alebo bolesti rebier. Náhla intenzívna bolesť môže byť znakom zlomeniny alebo kolapsu tela stavca. Pacienti často udávajú celkovú malátnosť a všeobecné ponosy. Zriedkavo dochádza k významnému úbytku na hmotnosti.

Neutropénia aj hypogamaglobulinémia (imunoparéza) zvyšujú pravdepodobnosť infekcií. Hoci je pneumokoková infekcia klasickou infekciou spájanou s prezentáciou pri myelóme, v súčasnosti sa často izolujú aj iné baktérie, napr. streptokoky a stafylokoky. Vyskytujú sa aj hemofilové infekcie a infekcie vírusom herpes zoster.

Hyperkalciémia, ktorá sa v čase stanovenia diagnózy detegovala u 30% pacientov, spôsobuje únavu, pocit smädu a nevoľnosť. Výsledkom zrážania vápenatých solí môže byť zhoršenie funkcie obličiek. Treba povedať, že v posledných rokoch klesla incidencia hyperkalciémie u novodiagnostikovaných pacientov o 10%–15%, pravdepodobne kvôli včasnej diagnostike. V Latinskej Amerike a niektorých ázijských krajinách, kde sa často táto diagnóza stanovuje v neskoršom štádiu, je hyperkalciémia aj naďalej veľmi častá.

Hyperviskozita spôsobená vysokými hladinami myelómových proteínov môže spôsobiť problémy ako je tvorba modrín, krvácanie z nosa, zahmlené videnie, bolesti hlavy, gastrointestinálne krvácanie, ospalosť a mnoho rôznych ischemických neurologických symptómov spôsobených zníženým zásobovaním nervového tkaniva krvou a kyslíkom. Hyperviskozita sa vyskytuje u <10% pacientov s myelómom a u približne 50% pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (všetci majú IgM paraproteín, resp. M-komponent). Zvýšené krvácanie často zhoršuje trombocytopenia, ako aj väzba monoklonálnych proteínov s faktormi zrážania a/alebo krvnými doštičkami.

Výsledkom neurologického postihnutia môžu byť špecifické problémy, ktoré závisia od lokalizácie postihnutých nervov. Medzi časté problémy patrí stlačenie miechy, meningitída a syndróm karpálneho tunela. Hoci prvé dva problémy spôsobuje tvorba nádoru z plazmatických buniek alebo infiltrácia, syndróm karpálneho tunela zvyčajne spôsobuje ukladanie amyloidu (ukladanie Bence Jonesových proteínov v špeciálnej štruktúre beta-skladaneho listu).

Určovanie štádia a prognostické faktory

Prognóza pri myelóme sa stanovuje podľa počtu myelómových buniek a ich špecifických vlastností u daného pacienta. Medzi tieto špecifické vlastnosti patrí rýchlosť rastu myelómových buniek, rýchlosť tvorby monoklonálnych proteínov a či sa produkujú alebo neprodukujú rôzne cytokíny a chemické látky, ktoré ničia alebo značne poškodzujú tkanivá, orgány alebo telesné funkcie. V roku 1975 sa vytvoril systém na určenie štádia podľa Durieho a Salmona, ktorý v sebe spojil hlavné klinické parametre v korelácii s nameranou masou myelómových buniek (celkový počet myelómových buniek v organizme). V roku 2005 vytvorila pracovná skupina IMWG, financovaná nadáciou IMF, nový systém na určovanie štádia. Zozbierali sa klinické a laboratórne údaje od 10 750 predtým neliečených symptomatických pacientov s myelómom pochádzajúcich zo 17 zdravotníckych zariadení vrátane zariadení v Severnej Amerike, Európe a Ázii. Potenciálne prognostické faktory sa hodnotili pomocou rôznych štatistických techník. Ako najsilnejšie prediktory prežívania sa

ukázali hladina $\beta 2$ mikroglobulínu v sére (S $\beta 2$ M), hladina albumínu v sére, počet krvných doštičiek a vek a tieto ukazovatele sa potom ďalej analyzovali.

Najsilnejšiu, jednoduchú a reprodukovateľnú trojstupňovú klasifikáciu poskytla kombinácia hladiny $\beta 2$ mikroglobulínu v sére a albumínu v sére. Systém ISS sa ďalej validoval preukázaním účinnosti u pacientov zo Severnej Ameriky, Európy a Ázie; u pacientov mladších aj starších ako 65 rokov; so štandardnou liečbou alebo autológou transplantáciou; a v porovnaní so systémom na určenie štádia ochorenia podľa Durieho a Salmona. V auguste 2015 publikovala pracovná skupina IMWG publikáciu *Revised International Staging System (R-ISS) for multiple myeloma* s cieľom začleniť dva ďalšie prognostické faktory: genetické riziko hodnotené pomocou FISH analýzy a hladinu LDH (pozrite si tabuľku č. 4).

Myelóm sa môže klasifikovať podľa genetického rizika pomocou molekuárnej fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH) a cytogenetických abnormalít zistených v myelómových bunkách kostnej drene. Takáto klasifikácia má na liečbu významné dôsledky. Ochorenie s vyšším rizikom je definované ako prítomnosť ktorejkoľvek z nasledovných genetických mutácií: t(4;14), t(14;16), t(14;20), delécia 17p podľa FISH analýzy alebo delécia chromozómu 13 alebo hyperploidia podľa bežnej metafázovej cytogenetiky. Je veľmi dôležité mať na pamäti, že výber liečby je veľmi ovplyvnený genetickým rizikom. Napríklad prítomnosť t(4;14), v minulosti považovanej za zlý rizikový faktor, sa vo veľkej miere prekonala pomocou kombinovaných režimov s liekom Velcade (bortezomib). Vo viacerých skúšaní lieku Revlimid sa u pacientov s t(4;14) zaznamenal aj pozitívny

Tabuľka č. 4: Štandardné rizikové faktory pre mnohopočetný myelóm a R-ISS

PROGNOSTICKÝ FAKTOR	KRITÉRIÁ	
Štádium ISS	I	$\beta 2$ -mikroglobulín v sére < 3,5 mg/l, albumín v sére \geq 3,5 g/dl
	II	Ani ISS štádium I ani III
	III	$\beta 2$ -mikroglobulín v sére \geq 5,5 mg/l
CHA podľa iFISH analýzy	Vysoké riziko	Prítomnosť del(17p) a/alebo translokácie t(4;14) a/alebo translokácie t(14;16)
	Štandardné riziko	Neprítomnosť vysokorizikových CHA
LDH	Normálny	LDH v sére < horná hranica normálneho rozsahu
	Vysoký	LDH v sére > horná hranica normálneho rozsahu
Nový model na stratifikáciu rizika pri mnohopočetnom myelóme		
Štádium R-ISS	I	ISS štádium I a štandardne rizikové CHA podľa iFISH analýzy a normálna hladina LDH
	II	Ani R-ISS štádium I ani III
	III	ISS štádium III a buď vysokorizikové CHA podľa iFISH analýzy, alebo vysoká hladina LDH

Vysvetlivky: CHA = chromozómové abnormality, iFISH = interfázová fluorescenčná in situ hybridizácia, ISS = medzinárodný systém určovania štádia ochorenia, LDH = laktátdehydrogenáza, R-ISS = upravený medzinárodný systém na určovanie štádia ochorenia

vplyv režimov s lenalidomidom. Správa skupiny IFM naznačuje, že prítomnosť t(14;16) už nie je v ich skúšaní prediktívnym prognostickým faktorom, zatiaľ čo zistenia skupiny IFM publikované vo februári 2015 naznačujú, že pri včasnom relapse je Pomalyst účinnou liečbou u pacientov s deléciou 17p. Vyvíjajú sa a hodnotia nové a lepšie systémy na klasifikáciu rizika, pričom sa očakáva, že dokážu ponúknuť výber liečby na základe zdokumentovaných výsledkov liečby s novými kombináciami.

Jedným z takýchto nových systémov na klasifikáciu rizika je profilovanie expresie génov (GEP) na základe microarray a používa sa na hodnotenie rizika u pacientov s myelómom a to pri stanovení diagnózy aj pri relapse. U približne 15% novodiagnostikovaných pacientov, ktorí sa v klinických skúšaní hodnotili pomocou GEP, malo vysokorizikový GEP záznam. U takýchto pacientov je trvanie úplnej remisie, prežívania bez udalosti a OS kratšie. Hoci má GEP potenciál ešte viac upresniť prognózu rizika než štandardná cytogenetika (karyotypizácia) a FISH analýza, jej použitie v súčasnosti limituje nedostatočná jednotná platforma v rámci zdravotníckych zariadení po celom svete a skutočnosť, že GEP je na mnohých miestach nedostupnou metódou.

Definícia klinickej odpovede

Pri klasifikácii odpovede na liečbu sa odporúčajú jednotné kritériá odpovede pracovnej skupiny IMWG (pozrite si tabuľku č. 5). Zlepšenia v rámci M-komponentu musia byť spojené s dôkazom klinického zlepšenia (ako je napr. menšia bolesť kostí a/alebo zvýšený počet červených krviniek). Treba mať na pamäti, že vyššia percentuálna regresia nemusí automaticky znamenať dlhšie prežitie. Ak je prítomné reziduálne ochorenie, výsledok určujú charakteristiky zvyšných myelómových buniek rezistentných voči lieku. Tieto zvyšné myelómové bunky zvyknú znova okamžite rásť (relaps), no nie je to pravidlo. Ak nedochádza k opätovnému rastu, hovoríme o „fáze plató“: reziduálnom, no stabilnom ochorení. Frakcia rezistentných myelómových buniek závisí najmä od vrodených molekulárnych charakteristík daného myelómu a nádorového zaťaženia pred liečbou či od štádia. Pacienti, ktorí reagujú na liečbu, prechádzajú od vysokorizikového stavu k stavu s nižším rizikom až po vymiznutie príznakov myelómu (v ideálnom prípade) alebo po dosiahnutie stabilnej fázy plató, no s merateľným reziduálnym ochorením. Čas potrebný na dosiahnutie fázy plató je rôzny a pohybuje sa od troch do šiestich mesiacov (rýchla odpoveď), resp. 12 až 18 mesiacov (pomalá odpoveď). (Pozrite si obrázok č. 4.)

S tým, ako sa liečba zlepšuje, je stále dôležitejšie čo najpresnejšie zhodnotiť odpoveď na liečbu. Okrem hĺbky odpovede, ktorú naznačuje čiastočná odpoveď (PR) (zlepšenie o $\geq 50\%$), veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) ($\geq 90\%$) alebo kompletná odpoveď (CR) (100% pokles monoklonálneho proteínu) (pozrite si tabuľku č. 5), treba teraz zvážiť ešte hlbšie odpovede ako aj trvanie ochorenia. Keďže účinnosť nových kombinovaných liečob sa neustále zlepšuje, treba ku kritériám odpovede pridať pojmy ako „minimálne reziduálne ochorenie (MRD)“ a „MRD negativita“, čo sú pojmy, ktoré boli v minulosti pri myelóme nedosiahnuteľné a nemerateľné. Teraz je možné nielen dosiahnuť minimálne úrovne ochorenia, no dajú sa aj vďaka technikám sekvenovania ďalšej generácie a prietokovým technikám ďalšej generácie overiť, a to pomocou mimoriadne citlivého a špecifického nového typu prietokovej cytometrie kostnej drene, ktorú vyvinuli na univerzite v Salamance v Španielsku. Úrad FDA schválil tento nový 8-farebný prietokový test ako

štandardný prostriedok na meranie hĺbky odpovede v amerických klinických skúšaníach týkajúcich sa myelómu. Okrem toho sa medzi kritériá odpovede zaradi ďalší nový citlivý test na stanovenie izotypov ťažkých aj ľahkých reťazcov (Hevylite®) ako krvného markera nízkej úrovne aktivity ochorenia. V júli 2016 sa v časopise *Lancet Oncology* publikoval článok *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*.

Dôležité pojmy:

- TTP (čas do progresie) – čas od začiatku ochorenia po relaps,
- PFS (prežívanie bez progresie) – dĺžka prežívania, kým je pacient stále v remisii*,
 - PFS1 – definícia podľa A. Palumbo: čas od začatia liečby po výskyt prvého relapsu,
 - PFS2 – čas od začatia liečby po výskyt druhého relapsu, pričom sa započítava trvanie prvej aj druhej remisie.

*Za remisiu sa vo všeobecnosti považuje minimálne čiastočná odpoveď (PR \geq 50% zlepšenie) v trvaní aspoň 6 mesiacov.

Liečba

Vylúčenie MGUS a asymptomatického myelómu

Prvým a najdôležitejším rozhodnutím je stanovenie toho, či je liečba potrebná. Pacienti s MGUS a asymptomatickým či tlejúcim mnohopočetným myelómom so štandardným alebo nízkym rizikom (*pozrite si tabuľku č. 1*) treba radšej dôsledne pozorovať než liečiť. Momentálne existuje mnoho klinických skúšaní, v ktorých sa na liečbu vysokorizikového tlejúceho myelómu používajú rôzne terapeutické režimy, a tiež viacero skúšaní, ktoré sa snažia určiť, či je možné zlepšiť imunitnú reguláciu včasného myelómu alebo znížiť pravdepodobnosť aktivácie ochorenia.

Treba spomenúť dve dokončené skúšania: Skúšanie španielskej skupiny (PETHEMA) pri vysokorizikovom SMM, v ktorom boli pacienti buď sledovaní, alebo liečení lenalidomidom a dexametazónom, a skúšanie Národného onkologického inštitútu (NCI) s karfilzomibom, lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s vysokorizikovým SMM. V španielskom skúšaní bola u pacientov liečených lenalidomidom a nízkodávkovaným dexametazónom progresia ochorenia oneskorená a OS s mediánom 6 rokov sa významne zlepšilo než u pacientov, ktorí boli len pozorovaní. V pilotnom skúšaní inštitútu NCI, ktoré sa prezentovalo na stretnutí Americkej hematologickej spoločnosti (ASH 2014), viedla kombinovaná liečba karfilzomibom, lenalidomidom a dexametazónom u 12 pacientov zaradených do skúšania ku 100% kompletnej odpovedi v priebehu trvania skúšania. Navyše 11 z 12 pacientov, ktorí na liečbu reagovali, si udržali MRD negativitu. Títo pacienti sa naďalej sledujú, aby sa zhodnotilo trvanie ich MRD negativity.

V roku 2010 sa začalo veľké kombinované ECOG/SWOG skúšanie, ktoré stále prebieha, a v tomto skúšaní sú pacienti s vysokorizikovým SMM randomizovaní buď k lenalidomidu, alebo placebo. Pre pacientov s vysokorizikovým SMM je teraz k dispozícii mnoho iných skúšaní, pričom niektoré z nich zahŕňajú aj experimentálne látky. Doteraz však neexistuje žiadna všeobecne akceptovaná definícia toho, čo je vysokorizikový SMM. Kritériá pre vysokorizikový SMM sa v rámci jednotlivých skúšaní líšia a preto je ťažké definíciu štandardizovať.

Nadácia IMF v rámci svojej iniciatívy Black Swan Research Initiative® podporuje dve klinické skúšania nazývané „liečebné štúdie“ (Cure Trials) zamerané na liečbu pacientov s vysokorizikovým tlejúcim myelómom. V týchto skúšaníach sa bude liečiť asymptomatické ochorenie v ranej fáze a agresívnym spôsobom v snahe dosiahnuť trvalú MRD negativitu a vylúčenie ešte pred vývojom klonov a výskytom poškodenia cieľových orgánov. Do skúšania CESAR sa zaraďujú pacienti v Španielsku. Nábor pacientov do americkej štúdie ASPIRE na Klinike Mayo (Rochester, Minnesota) sa začal v roku 2017.

Nové diagnostické kritériá

Pracovná skupina IMWG publikovala dokument *Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma* (S. V. Rajkumar et al. *The Lancet*) s cieľom presne identifikovať „podskupinu pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom a biologickou malignitou, u ktorých bezprostredne hrozí rozvoj charakteristík CRAB“. Validované kritériá pre „ultravysokorizikový“ SMM, ktorý sa teraz definuje ako aktívny myelóm, sú tieto:

- minimálne 60% plazmocelularita kostnej drene,
- pomer zapojených a nezapojených voľných ľahkých reťazcov je minimálne 100,
- dve alebo viac ložiskových lézií $>$ 5 mm na MRI.

Tabuľka č. 5: Kritériá na hodnotenie odpovede pracovnej skupiny IMWG vrátane kritérií pre minimálne reziduálne ochorenie

Kritériá pracovnej skupiny IMWG pre MRD (vyžaduje sa kompletná odpoveď tak, ako je definované nižšie)
<p>Trvalá MRD negativita</p> <p>MRD (minimálne reziduálne ochorenie) negativita v kostnej dreni – potvrdené pomocou NGF (prietoková technika ďalšej generácie) alebo NGS (sekvenovanie ďalšej generácie) alebo obidvoma technikami – a zobrazovacími vyšetreniami definovanými nižšie s minimálnym odstupom 1 roka. Následné hodnotenia sa môžu použiť na ďalšie špecifikovanie trvania negativity (napr. MRD negativita po 5 rokoch)</p>
<p>Prietoková MRD negativita</p> <p>Neprítomnosť fenotypicky abnormálnych klonálnych plazmatických buniek v aspirátoch kostnej drene podľa NGF pomocou štandardného prevádzkového postupu EuroFlow na detekciu MRD pri mnohopočetnom myelóme (alebo validovanej ekvivalentnej metódy) s minimálnou citlivosťou 1 v 10^5 jadrových buniek alebo vyššou</p>
<p>Sekvenčná MRD negativita</p> <p>Neprítomnosť klonálnych plazmatických buniek v aspiráte kostnej drene podľa NGS, pričom prítomnosť klonov je definovaná ako menej než dve identické odčítania sekvenovania získané po DNA sekvenovaní aspirátov kostnej drene pomocou platformy LymphoSIGHT (alebo validovanej ekvivalentnej metódy) s minimálnou citlivosťou 1 v 10^5 jadrových buniek alebo vyššou</p>
<p>Zobrazovacia MRD negativita</p> <p>MRD negativita definovaná podľa NGF alebo NGS plus vymiznutie všetkých oblastí so zvýšeným príjmom stopovacej látky (tzv. „tracer“), ktoré sa zistili na začiatku liečby alebo pri predchádzajúcom PET/CT vyšetrení, alebo pokles na menší mediastinálny pool krvi SUV (maximálna hodnota štandardizovaného príjmu) alebo pokles na menšiu hodnotu než okolité normálne tkanivo</p>

(Pokračovanie tabuľky č. 5 na nasledujúcej strane)

Keďže sa individuálne preukázalo, že tieto kritériá so sebou nesú 80% alebo väčšie riziko progresie na aktívne ochorenie v priebehu 18 mesiacov až dva roky, ktorékoľvek z nich sa považuje za „udalosť definujúcu myelóm“. Takže asymptomatickí pacienti, ktorí spĺňajú niektoré z týchto kritérií, by sa mali považovať za pacientov so včasným aktívnym myelómom a mali by sa liečiť a nie len pozorovať. Toto je ten hlavný posun v paradigme pri myelóme, pretože predtým prevládal názor, že všetkých asymptomatických pacientov treba pozorovať až dovtedy, kým sa neprejaví jedno alebo viac kritérií CRAB. Keďže máme dnes k dispozícii nové liečebné nástroje na prevenciu progresie ochorenia a potenciálne vyliečenie myelómu ešte skôr, než dôjde k poškodeniu cieľového orgánu, v súčasnosti je v prípadoch včasného aktívneho ochorenia nutné zasiahnuť.

Tabuľka č. 5: Kritériá na hodnotenie odpovede pracovnej skupiny IMWG vrátane kritérií pre minimálne reziduálne ochorenie (pokračovanie predchádzajúcej strany)

Štandardné kritériá odpovede pracovnej skupiny IMWG
Prísna kompletná odpoveď
Úplná odpoveď tak, ako je definovaná nižšie, plus normálny pomer FLC a neprítomnosť klonálnych buniek vo vzorke z biopsie kostnej drene zistená pomocou imunohistochemie (pomer $\kappa/\lambda \leq 4:1$ u pacientov s κ reťazcami alebo $\geq 1:2$ u pacientov s λ reťazcami po spočítaní ≥ 100 plazmatických buniek)
Úplná odpoveď
Negatívna imunofixácia v sére a moči a vymiznutie všetkých plazmocytómov v mäkkom tkanive a $< 5\%$ plazmatických buniek v aspirátoch kostnej drene
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď
Detegovateľné hladiny M-proteínu v sére a moči pomocou imunofixácie, no nie pri elektroforéze alebo $\geq 90\%$ redukcia M-proteínu v sére plus hladina M-proteínu v moči < 100 mg/24 h
Čiastočná odpoveď
<ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ redukcia M-proteínu v sére plus redukcia M-proteínu v moči za 24 hodín $\geq 90\%$ alebo na < 200 mg/24 h Ak nie je hladina M-proteínu v sére a moči merateľná, potom sa namiesto kritéria M-proteínu vyžaduje $\geq 50\%$ pokles v rozdiel medzi hladinami zapojených a nezapojených FLC Ak nie je hladina M-proteínu v sére a moči merateľná a nemerateľné sú aj prostredníctvom testu na stanovenie voľných ľahkých reťazcov v sére, namiesto M-proteínu sa vyžaduje $\geq 50\%$ redukcia plazmatických buniek za predpokladu, že percento plazmatických buniek v kostnej dreni bolo na začiatku liečby $\geq 30\%$ Okrem týchto kritérií sa vyžaduje aj $\geq 50\%$ redukcia SPD (súčet produktov maximálnych kolmých priemerov meraných lézií) plazmocytómov v mäkkom tkanive (ak boli prítomné na začiatku liečby)
Minimálna odpoveď
<ul style="list-style-type: none"> $\geq 25\%$, no $\leq 49\%$ redukcia M-proteínu v sére a redukcia M-proteínu v moči za 24 hodín v rozsahu 50%–89% Okrem vyššie uvedených kritérií sa vyžaduje aj $\geq 50\%$ zmenšenie (SPD) plazmocytómov v mäkkom tkanive (ak boli prítomné na začiatku liečby)
Stabilné ochorenie
Neodporúča sa používať ako ukazovateľ odpovede. Stabilita ochorenia sa najlepšie opisuje odhadmi času do progresie. Nesplnenie kritérií pre kompletnú odpoveď, veľmi dobrú čiastočnú odpoveď, čiastočnú odpoveď, minimálnu odpoveď či progresívne ochorenie

(Pokračovanie tabuľky č. 5 na nasledujúcej strane)

Tabuľka č. 5: Kritériá na hodnotenie odpovede pracovnej skupiny IMWG vrátane kritérií pre minimálne reziduálne ochorenie (pokračovanie predchádzajúcej strany)

Štandardné kritériá odpovede pracovnej skupiny IMWG (pokračovanie)
Progresívne ochorenie
Jedno alebo viac z nasledujúcich kritérií: 25% nárast hodnoty najnižšej potvrdennej odpovede pri jednom alebo viacerých nasledujúcich kritériách: <ul style="list-style-type: none"> Hladina M-proteínu v sére (absolútny nárast musí byť $\geq 0,5$ g/dl); Nárast M-proteínu v sére ≥ 1 g/dl, ak najnižšia hodnota M-komponentu bola ≥ 5 g/dl; Hladina M-proteínu v moči (absolútny nárast musí byť ≥ 200 mg/24 h); U pacientov s nemerateľnými hladinami M-proteínu v sére a moči: rozdiel medzi hladinami zapojených a nezapojených FLC (absolútny nárast musí byť > 10 mg/dl); U pacientov s nemerateľnými hladinami M-proteínu v sére a moči a nemerateľnými hladinami nezapojených FLC: percento plazmatických buniek v kostnej dreni bez ohľadu na stav na začiatku liečby (absolútny nárast musí byť $\geq 10\%$); Zistenie novej lézie/lézií, $\geq 50\%$ nárast oproti najnižšej hodnote SPD pri > 1 lézii alebo $\geq 50\%$ nárast najväčšieho priemeru predchádzajúcej lézie o > 1 cm b krátkej osi; $\geq 50\%$ nárast cirkulujúcich plazmatických buniek (minimálne 200 buniek/μl), ak je to jediné meradlo ochorenia
Klinický relaps
Pri klinickom relapse je potrebné splniť jedno alebo viac nasledujúcich kritérií: <ul style="list-style-type: none"> Priame ukazovatele nárastu ochorenia a/alebo dysfunkcia cieľového orgánu (charakteristiky CRAB) súvisiace so základnou poruchou proliferácie klonálnych plazmatických buniek. Nepoužíva sa pri výpočte času do progresie ani prežívania bez progresie, no uvádza sa ako nič, čo sa môže voliteľne nahlasovať alebo používať v klinickej praxi; Rozvoj nových plazmocytómov v mäkkom tkanive alebo rozvoj nových kostných lézií (osteoporotické zlomeniny neznamenajú progresiu); Jednoznačné zväčšenie existujúcich plazmocytómov alebo kostných lézií. Jednoznačný nárast je definovaný ako 50% (a ≥ 1 cm) nárast pri sériovom meraní pomocou SPD merateľnej lézie; Hyperkalcémia (> 11 mg/dl); Pokles hladiny hemoglobínu o ≥ 2 g/dl, ktorý nesúvisí s liečbou ani inými ochoreniami nesúvisiacimi s myelómom; Nárast hladiny kreatinínu v sére o 2 mg/dl alebo viac od začiatku liečby a je to možné pripísať myelómu; Hyperviskozita súvisiaca s paraproteínom v sére
Relaps po dosiahnutí kompletnej odpovede (používa sa len vtedy, keď je koncovým ukazovateľom prežívania bez ochorenia)
Jedno alebo viac z nasledujúcich kritérií: <ul style="list-style-type: none"> Opätovný výskyt M-proteínu v sére alebo moči zistený imunofixáciou alebo elektroforézou; Rozvoj $\geq 5\%$ plazmatických buniek v kostnej dreni; Výskyt akéhokoľvek iného príznaku progresie (napr. nový plazmocytóm, lytická kostná lézia alebo hyperkalcémia, pozri vyššie)
Relaps po dosiahnutí MRD negativity (používa sa len vtedy, keď je koncovým ukazovateľom prežívania bez ochorenia)
Jedno alebo viac z nasledujúcich kritérií: <ul style="list-style-type: none"> Strata stavu MRD negativity (dôkaz klonálnych plazmatických buniek pri NGF alebo NGS alebo pozitívny výsledok zobrazovacieho vyšetrenia z hľadiska recidívy myelómu); Opätovný výskyt M-proteínu v sére alebo moči zistený imunofixáciou alebo elektroforézou; Rozvoj $\geq 5\%$ klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni; Výskyt akéhokoľvek iného príznaku progresie (napr. nový plazmocytóm, lytická kostná lézia alebo hyperkalcémia)

Kumar S et al., *Lancet Oncology*, Vol. 17, August 2016, pp e328-e346.

Pri rozvoji aktívneho myelómu, čo sa prejavuje vo forme zvýšenia hladiny M-komponentu a/alebo prejavu sa, resp. možnosti prejavu sa klinických problémov alebo charakteristik „CRAB“, sa odporúča špecifická antimyelómová liečba (pozrite si tabuľku č.1). Medzi problémy, ktoré postačujú na začatie liečby, patrí deštrukcia kostí (lytické lézie a/alebo osteoporóza), renálna insuficiencia, progresívna redukcia počtu krviniek (napr. anémia, neutropénia), zvýšená hladina vápnika v krvi, poškodenie nervov alebo poškodenie iného významného orgánu či tkaniva v dôsledku myelómu alebo myelómového proteínu. Tieto indikácie pre potrebu začatia liečby sa môžu zosumarizovať ako charakteristiky CRAB: zvýšenie hladiny vápnika (**C**alcium), **R**enálne problémy, **A**némia alebo kostné (**B**one) ochorenie. Celkovými cieľmi liečby je riešiť konkrétne problémy a dosiahnuť celkovú kontrolu nad ochorením. Typy liečby sú zhrnuté v tabuľke č. 6.

Prehľad liečby

Pozrite si časť „História“, kde nájdete prehľad o vývoji momentálne používaných liekov. Od uvedenia melfalánu v roku 1962 sa využili rôzne kombinácie chemoterapeutických režimov a pokusy o zlepšenie výsledkov pomocou chemoterapeutických režimov pri vysokých dávkach s transplantáciou kostnej drene (BMT) alebo transplantáciou kmeňových buniek z periférnej krvi (PBSCT). Pri štandardnom type BMP alebo PBSCT predstavuje „transplantácia“ „záchrana“ s normálnymi kmeňovými bunkami kostnej drene po tom, ako došlo k zničeniu kmeňových buniek v organizme prostredníctvom vysokodávkovanej chemoterapie (väčšinou melfalánu).

Tabuľka č. 6: Možnosti liečby myelómu

1. Indukčná liečba
2. Vysokodávkovaná chemoterapia s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek
3. Konzervatívne použitie rádiácie na zachovanie kostnej drene
4. Udržiavacia liečba
5. Podporná starostlivosť:
<ul style="list-style-type: none"> • lieky proti bolesti • bisfosfonáty • rastové faktory • antibiotiká • antivírusová liečba • podpera/korzet • kyfoplastika/vertebroplastika • cvičenie • urgentná starostlivosť (napr. dialýza, plazmaferéza, chirurgický zákrok, ožarovanie)
6. Manažment ochorenia rezistentného na lieky alebo refraktérneho ochorenia
7. Nové a experimentálne liečby:
<ul style="list-style-type: none"> • imunomodulačné lieky Thalomid® (talidomid), Revlimid® (lenalidomid), Pomalyst® (pomalidomid) • schválené proteazómové inhibítory podávané vo forme injekcie Velcade® (bortezomib) a Kyprolis® (karfilzomib) a perorálny proteazómový inhibítor Ninlaro® (ixazomib); perorálne proteazómové inhibítory oprozomib a marizomib v klinických skúšaníach • inhibítor históndeacetylázy (HDAC) Farydak® (panobinostat); HDAC inhibítor ACY-241 v klinických skúšaníach • imunoliečby pembrolizumab, pidilizumab, lambrolizumab, CAR T bunky v klinických skúšaníach • monoklonálne protilátky Darzalex® (daratumumab) a Emlipiti® (elotuzumab); isatuximab (SAR650984) a siltuximab v klinických skúšaníach • promotér pan-nádorového supresorového génu selinexor v klinických skúšaníach

■ V 80. až 90. rokoch 20. storočia bol vysokodávkovaný melfalán so záchranou kmeňových buniek jednou z mála dostupných techník na zníženie myelómového nádorového zaťaženia a na dosiahnutie lepších výsledkov. Zavedením talidomidu na liečbu myelómu v roku 1997 sa možnosti liečby rozšírili. S jedným perorálne podávaným liečivom bolo možné dosiahnuť kompletné odpovede. Čoskoro nato prišli nové liečivá: najskôr v roku 2003 bortezomib, potom v roku 2005 lenalidomid, v roku 2012 karfilzomib, pomalidomid (2013), panobinostat (2015) a v novembri 2015 rýchlo po sebe daratumumab, ixazomib a elotuzumab. Pridaním týchto nových liečiv do armamentária myelómu sa praktizujúci lekári začali trochu strácať, a to z hľadiska najlepších kombinácií a postupnosti. Stále zrejmejšia je však skutočnosť, že neexistuje jedna liečba, ktorá by bola účinná pre každého pacienta s myelómom a neexistuje ani jedno liečivo, ktorým by bolo možné pacienta vyliečiť. Lepšiu účinnosť zatiaľ preukazuje skôr kombinovaný prístup, pri ktorom sa napádajú myelómové bunky pomocou viacerých liekov rôznymi cestami. Tento koncept značne potvrdili dlho očakávané výsledky multicentrického skúšania SWOG S0777, ktoré sa prezentovali na stretnutí Americkej hematologickej spoločnosti v roku 2015 a v januári 2017 sa publikovali v časopise *The Lancet*. V tomto skúšaní sa porovnávala kombinácia Velcade + Revlimid + dexametazón (VRD) s kombináciou Revlimid + dexametazón (Rd) u novodiagnostikovaných pacientov, ktorí neboli vhodnými kandidátmi na transplantáciu. Údaje preukázali, že PFS a OS boli pri VRD o rok dlhšie než pri Rd. Tieto údaje jasne dokazujú superioritu trojkombinácie liečby v prvej línii a potvrdzujú účinnosť kombinácie proteazómového inhibítora a imunomodulačného lieku.

Na otázku, ktorá možnosť dostupnej liečby je tá „najlepšia“, neexistuje odpoveď. Našťastie, existuje mnoho režimov, pomocou ktorých sa dajú dosiahnuť hlboké a stále odpovede (remisia trvajúca ≥ 2 roky) a zlepšené OS. Výber tej najlepšej liečby pre pacienta závisí od individuálnych faktorov (napr. vek, štádium, genetické charakteristiky, stav obličiek, komorbidity, náklady a samozrejme osobná preferencia).

Pacienti s myelómom si musia uvedomiť, že je dôležité, aby sa s lekármi rozprávali o možnostiach liečby.

Možnosti pre pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu kmeňových buniek

Zavedením nových liečiv talidomid, bortezomib, lenalidomid a karfilzomib sa prístup k liečbe v prvej línii podstatne zmenil. Výber liečby v prvej línii by sa mal prispôbiť pacientovej kondícii a prítomnosti, resp. neprítomnosti ochorenia obličiek, periférnej neuropatie a vysokorizikových genetických mutácií. V USA v súčasnosti dostávajú takmer všetci pacienti indukčnú liečbu, ktorá zahŕňa minimálne jedno nové liečivo. V nedávnom prieskume registrov sa ukázalo, že približne v polovici prípadov liečby prvej línii sa používajú kombinácie Revlimid + dexametazón a kombinácie s liekom Velcade. Kombinácia talidomid + dexametazón sa momentálne používa menej často, a to hlavne kvôli dostupnosti novej generácie imunomodulačných liekov (IMiD) a ich relatívne priaznivému profilu vedľajších účinkov, na rozdiel od nepriaznivých účinkov súvisiacich s talidomidom (napr. trombóza, únava, cytopénia a periférna neuropatia).

V usmerneniach NCCN 2017, verzia 3 pre liečbu pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu kmeňových buniek, sa v kategórii 1 uvádza Velcade + Revlimid + dexametazón (VRD) a Revlimid + nízкодávkovaný dexametazón (Rd). Publikovanie skúšania FIRST s tromi ramenami skupiny IFM v roku 2013, ktoré porovnávalo nepretržitú liečbu Revlimid + dexametazón s fixnou dávkou Revlimid + dexametazón a s MPT, viedlo nielen k schváleniu liečby v prvej línii Revlimid + dexametazón úradom FDA a agentúrou EMA v roku 2015, no preukázala sa aj superiorita nepretržitej liečby Revlimidom v porovnaní s fixne dávkovaným Revlimidom alebo MPT.

V publikácii *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation* (A. Palumbo et al. *JCO* 13.1.2014) sa odporúča, aby sa takíto starší a niekedy slabší pacienti liečili podľa ich kondície. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report* (A. Palumbo et al. *Blood* 27.1.2015) je geriatrický hodnotiaci nástroj, ktorý sa vyvinul s cieľom zhodnotiť komorbiditu a kognitívny a fyzický stav. Tento nástroj predpovedá u starších pacientov mortalitu a riziko toxicity, aby bolo možné liečbu vhodne prispôbiť. V usmerneniach sa odporúča, že hoci sa zvyčajne preferuje liečiť starších slabých pacientov dvojkombináciou liekov (Velcade + dexametazón alebo Revlimid + dexametazón), zdraví, novodiagnostikovaní pacienti, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu, by sa mali liečiť trojkombináciou liekov, ako je napr. RVD alebo jeho varianty, znížená dávka „VRD lite“; CyBorD (cyklofosfamid + bortezomib + dexametazón); a mimo USA sa častejšie používa CTD (cyklofosfamid + talidomid + dexametazón) alebo VMP Velcade + melfalán + prednizón). (Pozrite si tabuľku č. 7.)

Na výročnom stretnutí Americkej hematologickej spoločnosti v rokoch 2014 a 2015 prezentoval M. V. Mates, člen skupiny zo Salamancy, údaje preukazujúce, že u pacientov nespôsobilých na transplantáciu sa môžu VMP a Rd podávať buď v sekvenciách, alebo striedavo, pričom výsledky oboch prístupov sú ekvivalentné.

Ak je naplánovaný odber kmeňových buniek

Základnou vecou pri pacientoch spôsobilých na transplantáciu je vyhýbanie sa indukčným režimom, ktoré obsahujú melfalán, pretože melfalán môže poškodiť kostnú dreň.

Vyšší vek (> 70 rokov) nie je absolútnou prekážkou transplantácie kmeňových buniek. S každým pacientom treba na individuálnej báze prediskutovať to, či je, alebo nie je autológna transplantácia vhodnou možnosťou, pričom do úvahy treba brať kondíciu, genetické rizikové faktory, rodinné a pracovné záležitosti aj osobnú preferenciu.

Tabuľka č. 7: Možnosti liečby v prvej línii u pacientov nespôsobilých na transplantáciu

Slabí pacienti: Dvojkombinácia liekov
<ul style="list-style-type: none"> • Revlimid + nízкодávkovaný dexametazón (Rd) • Velcade + nízкодávkovaný dexametazón (Rd)
Pacienti v dobrej kondícii: Trojkombinácia liekov
<ul style="list-style-type: none"> • Velcade + Revlimid + dexametazón (VRD alebo RVD) • znížená dávka VRD (VRD-lite) • Velcade + Cytoxan + dexametazón (VCD alebo CyBorD) • Velcade + talidomid + dexametazón (VTD) • Cytoxan + talidomid + dexametazón (CTD) • Velcade + melfalán + prednizón (VMP) • VMP ±Rd (v sekvenciách alebo striedavo) • iné

To, či je v rámci liečby v prvej línii autológna transplantácia potrebná alebo či ju ponúknuť ako možnosť pri prvom relapse alebo neskôr, je otvorená otázka. Čakáme na konečné výsledky troch rozhodujúcich klinických skúšaní fázy III, ktoré na túto otázku poskytnú odpoveď. Údaje zo skúšania IFM fázy II s VRD indukciou, po ktorej nasleduje priama vysokodávkovaná liečba s autológnou transplantáciou kmeňových buniek, VRD konsolidácia a udržiavacia liečba Revlimidom počas jedného roka, preukázali ďalší 20% nárast hĺbky odpovede po transplantácii nad rámec toho, čo sa dosiahlo indukciou VRD (M. Roussel et al. *JCO* júl 2014). Vzhľadom na tieto a iné údaje o priamej transplantácii je odôvodnené, aby v čase, kým nebudú dostupné konečné výsledky skúšaní fázy III, bola transplantácia súčasťou liečby v prvej línii u pacientov spôsobilých na transplantáciu. Údaje z následného sledovania zo skúšania IFM 2009, ktoré porovnávalo VRD s priamou transplantáciou a bez nej (sledovanie až do decembra 2016), preukázali zlepšenie PFS, no pri celkovom prežívaní sa nič nezmenilo.

Prístup k liečbe v prvej línii alebo indukčnej liečbe pred odberom kmeňových buniek a vysokodávkovanou liečbou sa za posledné dve desaťročia značne vyvíjal a menil. Indukčný režim, ktorý bol v minulosti štandardom, je nahrádzaný účinnejšími kombinovanými režimami s menšou toxicitou. Medzi „preferované režimy“ v kategórii 1 pre primárnu liečbu kandidátov na transplantáciu v usmerneniach NCCN 2017, verzia 3, patrí PAD (PS-341/bortezomib + doxorubicín + dexametazón) a VRD (Velcade + Revlimid + dexametazón). Medzi „ďalšie režimy“ v kategórii 1 NCCN patrí VD (Velcade + dexametazón), VTD (Velcade + talidomid + dexametazón) a Rd (Revlimid + dexametazón). Pri odbere kmeňových buniek po kombinácii Revlimid + dexametazón môže byť potrebný rastový faktor plus cyklofosfamid alebo plerixafor, než len samotný rastový faktor.

Medzi ďalšie režimy uvádzané organizáciou NCCN s nízkymi úrovňami dôkazov patrí CyBorD (cyklofosfamid + bortezomib + dexametazón), KRD (Kyprolis + Revlimid + dexametazón) a IRD (ixazomib + Revlimid + dexametazón). Momentálne prevláda názor, že v rámci indukcie pred ASCT sa odporúčajú liečby s trojkombináciami liekov.

Prekážky pri rôznych možnostiach indukcie

Režimy s trojkombináciou liekov môžu navodiť rýchlu odpoveď a miera odpovedí je vysoká.

- Režimy zahŕňajúce lenalidomid a dexametazón so sebou nesú riziko krvných zrazenín (hlboká žilová trombóza – DVT) a potrebné je profylaktické podávanie aspirínu alebo iná antikoagulačná liečba. U pacientov, ktorí pred ASCT dostávajú indukčnú liečbu s lenalidomidom, treba kmeňové bunky mobilizovať a odobrať po maximálne štyroch cykloch liečby.

Tabuľka č. 8: Možnosti indukčnej liečby u pacientov spôsobilých na transplantáciu

Trojkombinácia s liekom Velcade
<ul style="list-style-type: none"> • Velcade + Cytoxan + dexametazón (VCD alebo CyBorD) • Velcade + Revlimid + dexametazón (VRD alebo RVD) • Velcade + talidomid + dexametazón (VTD) • Velcade + Adriamycin + dexametazón (PAD)
Trojkombinácia s liekom Kyprolis
<ul style="list-style-type: none"> • Kyprolis + Cytoxan + dexametazón (KCD) • Kyprolis + Revlimid + dexametazón (KRD) • Kyprolis + talidomid + dexametazón (KTD) • iné

- Pri režimoch zahŕňajúcich talidomid a Velcade je problémom neuropatia. Pri ochrane nervového systému môžu do určitej miery pomôcť výživové doplnky (napr. aminokyseliny L-karnitín a L-glutamín, vitamín B6 a B12). Momentálne sa vyvíja nový mRNA test, ktorý by mohol identifikovať pacientov s myelómom, u ktorých existuje riziko periférnej neuropatie indukovanej bortezomibom, čo by časom mohlo usmerňovať výber liečby.
- Preukázalo sa, že incidencia periférnej neuropatie pri lieku Velcade je významne nižšia pri subkutánnom podaní než pri intravenóznom.
- Bortezomib a ixazomib (a v menšej miere karfilzomib) zvyšujú náchylnosť na infekciu vírusom herpes zoster (pásový opar). Pacientom, ktorí užívajú Velcade a ixazomib, by sa mala podávať profylaktická antivírusová liečba. Profylaktická antivírusová liečba by sa mala zväziť aj u pacientov užívajúcich karfilzomib, ktorí majú v anamnéze prekonanú infekciu vírusom herpes zoster.

Vybrať tú najlepšiu liečbu pre každého pacienta je výzva. Treba zväziť včasné riziká liečby, odpovede a dĺžku trvania remisie, riziko DVT a neuropatie, pohodlnosť a náklady. Prítomnosť genetických vysokorizikových charakteristík a/alebo zhoršenie funkcie obličiek môže posunúť výber smerom ku kombináciám lieku Velcade. Mimoriadne dôležitý je otvorený dialóg s cieľom prediskutovať „klady a zápory“.

Transplantácia

Vysokodávkovaná liečba (HDT) s autológou transplantáciou kmeňových buniek (ASCT)

- Úloha autológnej transplantácie sa podrobne preskúmala a aj naďalej zostáva témou skúmania pri liečbe v prvej línii aj relapse alebo záchranej liečbe.
- Ukázalo sa, že HDT s autológou transplantáciou kmeňových buniek zlepšuje u pacientov s myelómom mieru odpovede aj ich prežívanie. Výsledkom tohto prístupu však nie je vyliečenie. So zavedením nových kombinovaných liečob spolu s ASCT zastávajú niektorí vedci názor, že prežívanie podskupiny pacientov sa môže predĺžiť („dobré riziko“) a môžu dosiahnuť „funkčné vyliečenie“ (definované ako kompletná remisia trvajúca ≥ 4 roky).
- S novými stratégiami pred transplantáciou a po nej môžu byť dnes miery kompletnej remisie s HDT (ako plánovanej súčasťou liečby v prvej línii) $\geq 90\%$, pričom miera PFS sa môže predĺžiť na štyri roky.
- Na stretnutí spoločnosti ASH 2015 prezentoval M. Attal (Univerzita Toulouse, Francúzsko) údaje z francúzskeho klinického skúšania IFM/DFCI 2009 fázy III, v ktorom sa porovnávala liečba VRD s priamou ASCT a VRD bez ACT alebo s oneskorenou ADVT u novodiagnostikovaných pacientov spôsobilých na transplantáciu. Od začiatku roka 2017 sa krivky OS po štyroch rokoch sledovania aj naďalej prekrývajú, a to aj napriek zlepšenému PFS a MRD negativite u pacientov v ramene s transplantáciou. OS sa sleduje aj naďalej.
- Morbidita a mortalita – vďaka rastovému faktoru, antibiotikám a inej podpornej starostlivosti je mortalita HDT súvisiaca s postupom veľmi nízka: $< 5\%$. Vo väčšine zdravotníckych zariadení sa ako prípravný režim podáva samotný intravenózný vysokodávkovaný melfalán v dávke 200 mg/m².

Aktuálne odporúčania

HDT s podporou autológnych kmeňových buniek by sa mala odporúčať ako súčasť liečby v prvej línii u pacientov s novodiagnostikovaným symptomatickým myelómom, ktorí sú vhodnými kandidátmi na transplantáciu.

- Štandardný udržiavací režim je melfalán v dávke 200 mg/m². Neodporúča sa ožarovanie celého tela.

Tabuľka č. 9: Najčastejšie používané chemoterapeutické lieky

NÁZOV LIEKU	INÝ NÁZOV LIEČBY	POZNÁMKY
Bežné liečivá		
melfalán* (M)**	Alkeran® (perorálny alebo i.v.)	Najlepšie liečivo pri liečbe jednou látkou
cyklofosamid* (C alebo CY)**	Cytosan® (perorálny alebo i.v.)	Podobná účinnosť ako M, no s väčšou gastrointestinálnou toxicitou a toxicitou ovplyvňujúcou pohlavno-močový trakt a menším poškodením kmeňových buniek kostnej drene
prednizón (P)**	Prednisolone® (podobný) (zvyčajne perorálny)	Pôsobí priamo, dobre zaberá s M, V a B. Nepotláča funkciu kostnej drene
dexametazón (D)**	Decadron® (perorálny alebo i.v.)	Podobný ako prednizón, no je silnejší; viac vedľajších účinkov
Nové liečivá		
pegylovaný lipozomálny doxorubicín*	Doxil® (i.v.)	V kombinácii má sľubnú aktivitu, má menšiu toxicitu ako A
bortezomib (B, V alebo P)**	Velcade® (i.v.)	Pôsobí priamo, používa sa samostatne alebo v kombinácii
daratumumab	Darzalex®	Schválený na použitie ako samostatné liečivo u pacientov, ktorí absolvovali minimálne 3 línie liečby
elotuzumab	Empliciti®	Schválený na použitie v kombinácii s lenalidomidom/dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali 1 – 3 línie predchádzajúcej liečby
ixazomib	Ninlaro®	Schválený na použitie v kombinácii s lenalidomidom/dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali 1 predchádzajúcu liečbu
talidomid (T)**	Thalomid® (perorálny)	Pôsobí priamo, je schválený na použitie v kombinácii s dexametazónom, používa sa aj v iných kombináciách
lenalidomid (R alebo L)**	Revlimid® (perorálny)	Pôsobí priamo, je schválený na použitie v kombinácii s dexametazónom, používa sa aj v iných kombináciách
karfilzomib	Kyprolis® (i.v.)	Pôsobí priamo, používa sa samostatne alebo v kombinácii
pomalidomid	Pomalyst® (perorálny)	Pôsobí priamo, používa sa samostatne alebo v kombinácii
panobinostat	Farydak® (perorálny)	Schválený na použitie v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

*Alkylačné látky **Bežná skratka

- Čistenie („purging“) kmeňových buniek sa kvôli dodatočným nákladom bez dodatočného klinického prínosu neodporúča.
- Kvôli jednoduchšiemu odberu a rýchlejšiemu uchyteniu („engraftment“) sa uprednostňujú kmeňové bunky z periférnej krvi pred kostnou dreňou.
- Režimy pred transplantáciou sú podrobnejšie uvedené vyššie.

Úloha autológnej transplantácie pri prvom relapse

Pri rozhodovaní o transplantácii treba brať do úvahy aj to, aký vplyv bude mať čakanie z hľadiska transplantácie pri relapse. Kým nie sú k dispozícii definitívne údaje o celkovom

Tabuľka č. 10: Vysokodávkovaná liečba (HDT)

TYP TRANSPLANTÁCIE	VÝHODY	NEVÝHODY
Jedna autológna		
	<ul style="list-style-type: none"> • 50% vynikajúce remisie • Z hľadiska celkového prežívania minimálne rovnako dobrá ako štandardná liečba a u pacientov s vysokými hladinami Sβ2M pravdepodobne lepšia • Základ pre stratégie, ktoré navodzujú skutočnú remisiu alebo dlhodobé vyliečenie • Nové prípravné režimy môžu navodiť skutočnú kompletnú remisiu 	<ul style="list-style-type: none"> • Vzor relapsu je podobný ako pri štandardnej chemoterapii • Toxickejšia a drahá • Nie je úplne jasné, pre ktorých pacientov je transplantácia jednoznačne prospešná • Stále môže byť potrebná/odporúčaná udržiavacia liečba
Dvojitá autológna		
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizácia francúzskych údajov z roku 2002 naznačuje prínos z hľadiska prežívania v podskupine pacientov, ktorí nedosiahli CR ani VGPR • Vynikajúce výsledky pri tandemovej transplantácii (<i>pozrite si text</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stále nie je jasná úloha dvojitej transplantácie v porovnaní s jednou transplantáciou • Oveľa toxickejšia a drahšia než jedna transplantácia • Ak sa po prvej transplantácii dosiahla CR alebo VGPR, potom prínos z hľadiska prežívania nie je žiadny
Tradičná alogénna		
	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadne riziko kontaminácie drene/kmeňových buniek myelómom • Možný účinok štep-verzus-myelóm na predĺženie remisie 	<ul style="list-style-type: none"> • Značné riziko včasných komplikácií a dokonca aj smrti, a to aj pri HLA identických súrodencoch • Riziko komplikácií sa nedá predpovedať • Vekové obmedzenie < 55 rokov • Oveľa toxickejšia a drahšia než autológna transplantácia
Alogénna transplantácia po príprave s redukovanou intenzitou (RIC), resp. „minialotransplantácia“		
	<ul style="list-style-type: none"> • Menej toxická forma alogénnej transplantácie • Prípravná chemoterapia sa zvyčajne znáša dobre • Výsledkom je antimyelómový imunitný štep 	<ul style="list-style-type: none"> • Stále môže navodiť ochorenie štep-verzus-hostiteľ • Úplné prínosy nie sú ešte úplne jasné • Riziko počiatkovej mortality je približne 17% • Neodporúča sa pre pacientov s myelómom, ktorí nie sú zaradení do klinického skúšania
Transplantácia medzi identickými dvojčikami		
	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadne riziko kontaminácie transplantovaných buniek myelómom • Menej riziková transplantácia než alogénna transplantácia 	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadny účinok štep-verzus-myelóm • Treba, aby mali dvojčičky < 55 rokov

prežívaní zo skúšania IFM/DFCI u pacientov, ktorí absolvovali priamu, oneskorenú alebo žiadnu transplantáciu, každý pacient a jeho lekár musia posúdiť relatívne riziká a prínosy spojené s realizáciou a oddialením transplantácie alebo predídením transplantácii. Stále dôležitejšou vecou, ktorú treba brať do úvahy, je kvalita života. Na jednej strane, ak nedôjde k transplantácii v rámci plánovanej primárnej stratégie, zvyčajne je potrebná doplnková liečba vrátane udržiavacej, s príslušnou toxicitou a vedľajšími účinkami. Na druhej strane hlavný účinok transplantácie je dočasný, čo je pre niektorých pacientov lepšia osobná voľba.

Odber a skladovanie kmeňových buniek na neskoršie použitie

Mnoho zdravotníckych zariadení odmieta odoberať kmeňové bunky bez jasného plánu na ich použitie, väčšinou okamžité použitie. Dôvodom tohto odmietavého postoja sú priority v rámci protokolu, obmedzenia z hľadiska nákladov/využitia týkajúce sa odberu a skladovania ako aj mnoho iných faktorov. Napriek tomu mnoho pacientov požaduje a chce odber kmeňových buniek, hoci nemusia byť nadšení z hľadiska okamžitej vysokodávkovanej liečby.

Aktuálne odporúčania

- Odber a skladovanie na budúce použitie sa odporúčajú podľa posúdenia pri individuálnych prípadoch.
- Existuje lekárske a vedecké odôvodnenie uchovávaní kmeňových buniek na neskoršie použitie.
- Oneskorená transplantácia je realizovateľná možnosť liečby.
- Druhá transplantácia pri relapse je realizovateľná možnosť a to najmä vtedy, ak po prvej transplantácii trvala remisia > 2 roky. (*Pozrite si diskusiu pri „dvojitej“ transplantácii.*)

Úloha dvojitej, resp. tandemovej transplantácie

- Momentálne nie je jasný dodatočný prínos dvojitej, resp. tandemovej transplantácie v porovnaní s jednou autológnou transplantáciou.
- Výsledky plánovanej primárnej tandemovej transplantácie (prístup „Total Therapy“ 1, 2, 3, 4 a 5 na Univerzite Arkansas) sú dobré. Medián celkového prežívania je 68 mesiacov, pričom v niektorých podskupinách je prežívanie ešte dlhšie. Zdá sa, že Total Therapy 3, ktorá zahŕňa použitie lieku Velcade, ponúka včasnejšiu odpoveď a zvýšené miery odpovede, hoci u pacientov s vysokorizikovými faktormi (vrátane vyššieho veku, vyššej hladiny LDH, abnormálnej cytogenetiky alebo pokročilého ochorenia) je nepravdepodobné, že by sa dosiahol prínos v podobe predĺženia.
- V komparatívnych skúšaniach, vrátane francúzskych randomizovaných skúšaní, sa prínos preukázal najmä v podskupine pacientov (ktorí nedosiahli VGPR ani CR).

Aktuálne odporúčania

- Momentálne je plánovaná tandemová transplantácia aj naďalej možnosťou využívanou v klinických skúšaniach a mala by sa vykonávať v zdravotníckych zariadeniach, ktoré sa špecializujú na takýto prístup. Plánovaná druhá transplantácia sa môže zväziť u pacientov, ktorí pri prvej transplantácii dosiahli < VGPR.

- U pacienta, ktorý pri prvej transplantácii reagoval dobre a po > 2 rokoch došlo k relapsu, je druhá transplantácia užitočnou a realizovateľnou možnosťou.
- Ak je to vhodné, dôrazne sa odporúča odber a uskladnenie dostatočného množstva kmeňových buniek potrebných na druhú alebo dodatočnú transplantáciu.

Úloha alogénnej transplantácie

- Napriek tomu, že v oblasti medicíny došlo za posledné dve desaťročia k veľkým pokrokom, úplná alogénna transplantácia, dokonca aj v prípade perfektne zhodných súrodencov, je pri manažmente myelómu vysokorizikový zákrok. Počiatková morbidita a mortalita súvisiaca s liečbou je vysoká. Dokonca aj v zdravotníckych zariadeniach, ktoré majú najviac skúseností a najlepšie nastavenia na znižovanie rizík, je počiatková mortalita 15% až 20%. V iných zdravotníckych zariadeniach sa často hlási mortalita v rozsahu 20%–30%. Pre pacientov s myelómom sú zväčša najkritickejšie pľúcne komplikácie.
- Medzi potenciálne výhody alogénnej transplantácie patria kmeňové bunky, ktoré nie sú postihnuté myelómom, a účinok štep-verzus-myelóm. Avšak aj napriek týmto faktorom je dlhodobé vyliečenie zriedkavé. Pri dlhodobom pozorovaní je miera relapsov približne 7%/rok. Pretrvávajúcim problémom môže byť aj rekcia štepu voči hostiteľovi (GVHD), čo si vyžaduje liečbu a kvalita života je znížená.
- Účinok štep-verzus-myelóm sa môže posilniť podaním infúzie s lymfocytmi od darcu a v niektorých prípadoch je to klinicky prínosné.
- Údaje z dlhodobého sledovania vo Švédsku kolektívom G. Gharion et al. roku 2013 preukázali, že „dlhodobý výsledok u pacientov s mnohopočetným myelómom bol lepší pri autológnej/alogénnej transplantácii po príprave s redukovanou intenzitou (RIC) než pri samotnej autológnej transplantácii a zdá sa, že prístup s autológnou/alogénnou RIC transplantáciou prekonal zlý prognostický vplyv del(13), ktorý sa zistil pri autológnej transplantácii. Aby bolo možné správne interpretovať hodnoty autológnej/alogénnej RIC transplantácie pri mnohopočetnom myelóme, je potrebné viac než 5-ročné obdobie sledovania.“

Aktuálne odporúčania

- Kvôli príliš veľkému riziku sa konvenčná alogénna transplantácia pri úplnej zhode len zriedkavo odporúča ako primárna stratégia.
- „Mini“ (alebo RIC – po príprave s redukovanou intenzitou) alogénna transplantácia sa odporúča len v rámci klinických skúšaní. U vysokorizikových pacientov existuje zvýšený záujem o okamžité použitie alogénnej transplantácie.
- Transplantácia medzi identickými dvojčkami, resp. „syngeneická“ transplantácia je zriedkavá možnosť. Ide o bezpečný zákrok s dobrým výsledkom a odporúča sa zväžiť v prípadoch, kedy je prítomné identické dvojča.

Ožarovanie

Radiačná terapia je pri liečbe myelómu dôležitá modalita.

Pacientom so závažnými lokálnymi problémami (napr. deštrukcia kosti, intenzívna bolesť a/alebo tlak na nervy alebo miechu) môže lokálne ožarovanie veľmi pomôcť. Hlavnou

nevýhodou radiačnej terapie je trvalé poškodenie kmeňových buniek kostnej drene v liečenej oblasti. Treba sa vyhnúť ožarovaniu so širokým polom, ktoré ovplyvňuje veľké množstvo normálnej kostnej drene. Všeobecnou stratégiou je spoliehanie sa na systémovú chemoterapiu s cieľom dosiahnuť celkovú kontrolu nad ochorením a obmedzenie použitia lokálnej radiačnej terapie na konkrétne problémové oblasti.

Udržiavacia liečba

Imunomodulačné lieky – V roku 2012 sa v troch randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaniach zaznamenalo významné predĺženie prežívania bez progresie s Revlimidom ako udržiavacej liečby pri myelóme. Dve z týchto troch skúšaní sa zameriavali na udržiavaciu liečbu po transplantácii a v tretej sa Revlimid hodnotil ako udržiavacia liečba po štandardnej liečbe na báze melfalánu. Prvotné výsledky amerického skúšania CALGB (P. McCarthy et al.) preukázali, že lenalidomid pri dávke 10 mg/deň počas 21 dní v rámci 28-dňového cyklu zdvojnásobuje čas do progresie než placebo vtedy, ak sa podáva pacientom so stabilným ochorením alebo lepším stavom po vysokodávkovanom melfaláne a ASCT. Údaje z obdobia sledovania skúšania preukázali, že udržiavacia liečba lenalidomidom predlžuje aj celkové prežívanie. Medzinárodná metaanalýza všetkých troch skúšaní, ktorú P. McCarthy prezentoval na stretnutí Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ASCO) v júni 2016, preukázala, že nepretržitá liečba lenalidomidom po autológnej transplantácii kmeňových buniek zlepšuje u týchto pacientov celkové prežívanie. Prínos z hľadiska celkového prežívania bol v rámci podskupín konzistentný.

Protipólom k priaznivým údajom udržiavacej liečby lenalidomidom je nízke, no zvýšené riziko sekundárnej malignity. V skúšaní z obdobia sledovania, ktoré vykonal A. Palumbo z talianskej skupiny, sa preukázalo, že samotný lenalidomid nezvyšuje riziko sekundárnej malignity, no kombinácia melfalánu a lenalidomidu, dvoch látok, ktoré si môžu vyberať daň na kostnej dreni, áno. Čakáme na výsledky viacerých skúšaní udržiavacej liečby so schválenými aj experimentálnymi liečivami.

Metaanalýza pacientov na udržiavacej liečbe talidomidom z roku 2012 preukázala, že pacienti dosahovali oveľa lepšie celkové prežívanie. Udržiavacia liečba talidomidom však zvyšuje riziko žilovej trombózy a periférnej neuropatie.

Velcade – V auguste 2012 sa publikovalo holandsko-belgické/nemecké klinické skúšanie fázy III s názvom HOVON-65/GMMG-HD4, v ktorom sa porovnávala udržiavacia liečba s PAD plus bortezomib verus VAD plus talidomid. Nielenže Velcade predlžil PFS a OS, no jeho použitie pri udržiavacej liečbe podávanej každý druhý týždeň bolo znášané dobre a viedlo k dodatočným odpovediam. Prvotné výsledky naznačili prínos aj u pacientov s deléciou 17p – zlou rizikovou FISH genetickou charakteristikou.

Podporná starostlivosť

Bisfosfonáty – bisfosfonáty sú trieda chemických látok, ktoré sa u pacientov s myelómom viažu na povrch poškodených kostí. Táto väzba inhibuje ďalšiu deštrukciu kostí a môže zvýšiť šance na zahojenie kosti a obnovu hustotu a sily kostí. V randomizovanom skúšaní, v ktorom sa použil bisfosfonát pamidronát (Aredia), sa u pacientov, ktorí reagovali na prebiehajúcu chemoterapiu, zaznamenal určitý prínos (*pozrite si obrázok*

č. 5). V odporúčaní pracovnej skupiny IMWG z roku 2013 na liečbu kostného ochorenia súvisiaceho s myelómom sa uvádza, že liečba bisfosfonátmi by sa mala zvážiť u všetkých pacientov, ktorí dostávajú antimyelómovú liečbu v prvej línii, a to bez ohľadu na prítomnosť osteolytických kostných lézií zistených pomocou

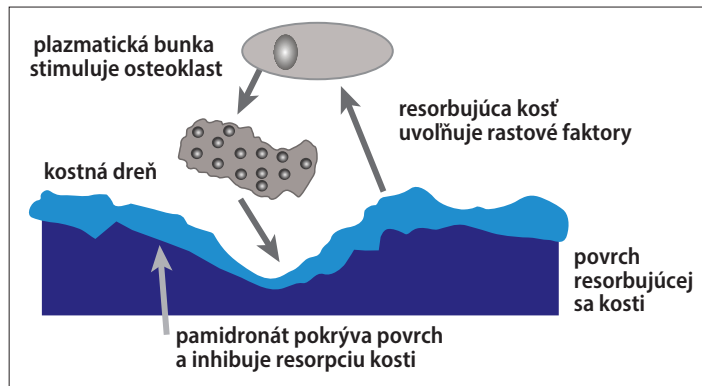
konvenčnej rádiografie. Medzi ďalšie dostupné bisfosfonáty patrí klodronát (Bonefos®) – perorálna forma, ktorá sa v Európe používa na liečbu myelómového kostného ochorenia, kyselina zoledrónová (Zometa), ktorá je v USA a Európe schválená na liečbu hyperkalciémie aj kostného ochorenia. V klinických skúšaní sa testuje viacero nových liečob na prevenciu úbytku kosti v dôsledku myelómu vrátane denosumabu (monoklonálna protilátka so špecifitou pre RANK ligand), BHQ880 (monoklonálna protilátka proti DKK1) a sotatercept (ACE-011, fúzny proteín, ktorý stimuluje rast kostí).

V súvislosti s chronickým užívaním bisfosfonátov sa objavilo viacero obáv. Dvomi z nich (poškodeniu obličiek a osteonekróze čeluste) sa podrobnejšie venuje publikácia nadácie IMF *Understanding Bisphosphonate Therapy*. Oba tieto stavy sú však našťastie relatívne menej časté, no základom prevencie je informovanosť o týchto potenciálnych problémoch. Najmä pri užívaní lieku Zometa sa musí sériovo monitorovať funkcia obličiek (najmä hladina kreatinínu v sére pred každou dávkou liečby). Ak sa hladina kreatinínu v sére zvýši o 0,5 až 1,0 mg/dl, môže byť potrebná úprava dávky a/alebo režimu liečby s liekmi Aredia alebo Zometa. V prípade Zometry je najjednoduchšou úpravou predĺženie času podávania infúzie z 15 minút na 30–45 minút, čím sa zníži riziko renálneho poškodenia.

Stanovisko Americkej akadémie ústnej medicíny (AAOM), ktoré sa týkalo manažmentu osteonekrózy čeluste (ONJ) v dôsledku liečby bisfosfonátmi (BONJ), sa pôvodne v decembri 2005 publikovalo v časopise *The Journal of the American Dental Association* a niekoľkokrát sa aktualizovalo, pričom posledná aktualizácia stanoviska pochádza z roku 2014 a má názov *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. Prvým odporúčaním je prevencia osteonekrózy čeluste spôsobenej liekmi prostredníctvom pravidelných zubných preventívnych prehliadok. Ak sa nájde problém, dôrazne sa odporúča odoslať pacienta k odborníkovi (napr. maxilofaciálnemu chirurgovi). K veľkej operácii čeluste môže dôjsť až po konzultácii. Podobne aj k trhaniu zubov môže dôjsť až po kompletnej konzultácii. V prípade infekcie môže byť potrebná liečba antibiotikami. V posledných rokoch sa zdá, že incidencia ONJ dramaticky klesá s tým, ako sa zvyšuje povedomie o tomto probléme a väčšia pozornosť sa venuje dentálnej hygiene pred začatím a po začatí liečby bisfosfonátmi.

Pri dlhodobom používaní bisfosfonátov sa však objavujú aj ďalšie problémy. Hoci je atypická (subtrochanterová) zlomenina stehennej kosti zriedkavá, existujú údaje, ktoré

Obrázok č. 5: Ako funguje pamidronát



dávajú výskyt tejto zlomeniny do súvisu s liečbou bisfosfonátmi trvajúcou päť rokov a viac. V októbri 2010 pridal úrad FDA do časti „Preventívne opatrenia a varovania“ príbalových informácií všetkých bisfosfonátov „subtrochanterová zlomenina stehennej kosti“. V nedávnych dvoch publikáciách sa rozoberá možný súvis medzi perorálnymi bisfosfonátmi a rakovinou pažeráka. Dve skupiny využívali rovnakú databázu, pričom jedna skupina nezistila žiadny súvis (C. R. Cardwell et al.), zatiaľ čo druhá skupina zistila zvýšené riziko (J. R. Green et al.). Tieto zistenia treba ďalej preskúmať.

V odporúčaní pracovnej skupiny IMWG z roku 2013 sa uvádza, že u pacientov s CR alebo VGPR nie je jasná optimálna dĺžka trvania liečby bisfosfonátmi. Bisfosfonáty by sa mali podávať minimálne 12 mesiacov a maximálne 24 mesiacov a potom na základe uváženia lekára. U pacientov, ktorých ochorenie je aktívne, ktorí nedosiahli odpoveď, alebo ktorí bojujú s kostným ochorením viac než dva roky, sa môže každé tri mesiace dávka bisfosfonátov znižovať. V najnovších odporúčaní týkajúcich sa úlohy bisfosfonátov pri myelóme Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) (R. Kyle et al. *JCO* 2007) sa odporúča liečba v trvaní dva roky, po ktorej treba u pacientov, ktorých ochorenie reaguje na liečbu alebo je stabilné, zvážiť ukončenie liečby bisfosfonátmi. Nepretržité používanie bisfosfonátov musí zvážiť lekár.

Antibiotiká – Infekcie sú u pacientov s myelómom častým a recidivujúcim problémom. Pri manažmente infekcií sa vyžaduje opatrná stratégia. V prípade podozrenia na aktívnu infekciu treba okamžite začať s antibiotickou liečbou. Použitie preventívnych a profylaktických antibiotík v prípade recidivujúcej infekcie je kontroverzné. Záverom komparatívneho skúšania (URCC/ECOG, D. H. Vesole et al.), ktoré sa prezentovalo na stretnutí ASH v roku 2010, bolo, že „použitie profylaktických antibiotík neznižuje incidenciu závažnej infekcie (> stupeň 3 a/alebo hospitalizácia) ani akejkoľvek infekcie v priebehu prvých dvoch mesiacov liečby“. Na základe tohto skúšania autori odporúčajú, aby sa počas prvých dvoch mesiacov liečby nenariaďovali antibiotiká, no treba to posudzovať na individuálnej báze. Pokračovaním v liečbe profylaktickými antibiotikami sa môže zvýšiť šanca na rezistenciu antibiotík, no môže sa aj znížiť šanca recidivujúcich infekčných komplikácií. U pacientov s akútnymi alebo závažnými recidivujúcimi infekciami môže byť potrebná liečba vysokými dávkami gamaglobulínu. Pri zlepšovaní hladiny bielych krviniek v snahe zdolať infekčné komplikácie môže pomôcť GM-CSF. Použitie G-CSF alebo GM-CSF pomáha pri fáze zotavovania sa po transplantácii kostnej drene alebo kmeňových buniek. G-CSF a GM-CSF sa používajú aj pri odbere kmeňových buniek.

Antivirotiká – V niektorých populáciách pacientov s myelómom (no bez iných malignít), ktorí boli liečení bortezomibom alebo ixazomibom, sa pozorovala zvýšená incidencia vírusu herpes zoster (pásový opar). **Preto treba pri liečbe bortezomibom a ixazomibom zvážiť profylaktickú antivírusovú liečbu. Hoci sa v príbalovej informácii pre karfilzomib uvádza, že v klinických skúšaní sa pásový opar rozvinul len u 2% pacientov, vo všeobecnosti sa odporúča, aby pacienti užívajúci karfilzomib dostávali antivírusovú profylaxiu aj v tom prípade, ak v anamnéze majú predchádzajúcu infekciu vírusom herpes zoster. Pacientov s myelómom treba upozorniť, aby sa nedali zaočkovať vakcínou proti pásovému oparu (Zostavax®), pretože obsahuje živý vírus, ktorý pre pacientov s oslabenou imunitou predstavuje značné riziko.**

Manažment relabujúceho či refraktérneho ochorenia

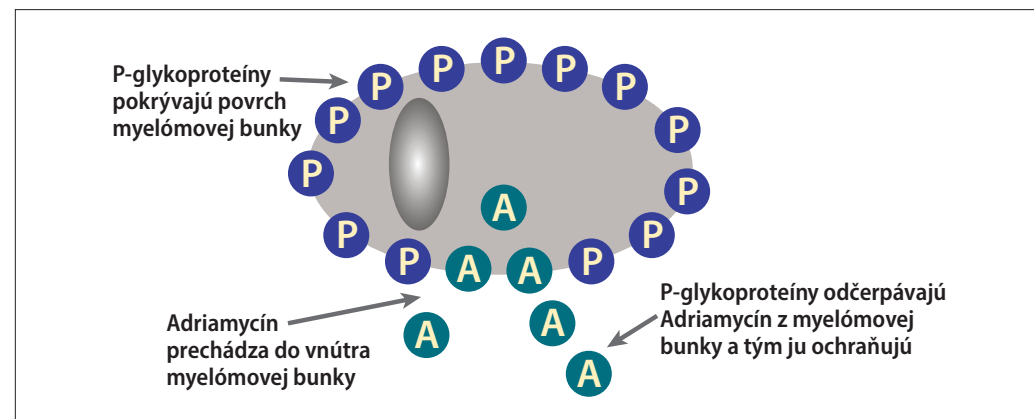
Tak ako je uvedené v časti „Patofyziológia“, častým problémom pri myelóme je relaps, ku ktorému dochádza po remisii trvajúcej jeden až tri roky. Hoci udržiavacia liečba môže pomôcť predĺžiť trvanie prvotnej remisie, relaps, ku ktorému nevyhnutne dochádza, si vyžaduje opätovnú indukčnú liečbu. Ďalej je uvedená celková stratégia pri manažmente relabujúceho ochorenia.

Ak relaps nastáva po remisii trvajúcej šesť mesiacov až jeden rok, prvou stratégiou je zvážiť tú istú liečbu, ktorá navodila remisiu. V usmerneniach NCCN sa uvádza, že „ak relaps nastáva po období dlhšom ako šesť mesiacov po dokončení prvotnej primárnej liečby, pacienti sa môžu znova liečiť tým istým primárnym režimom“. Približne u 50% pacientov nastane druhá remisia s tou istou liečbou, ktorá u nich navodila aj prvú remisiu. Platí to najmä u pacientov, u ktorých remisia trvala viac ako jeden rok po prvotnom pokuse indukcie. Napríklad, pacient, ktorý dostával Revlimid + dexametazóm a ktorého myelóm bol v remisii dva roky, môže znova začať Rd liečbu. Ak remisia trvala kratšie ako šesť mesiacov, zvyčajne sa vyžaduje iná liečba. To platí aj v prípade, ak relaps nastáva po druhom alebo treťom použití pôvodnej indukčnej liečby. Pri tomto nastavení je dôležité zvážiť prídanie tretieho liečiva. (Pozrite si obrázok č. 6.)

Tabuľka č. 11: Testy potrebné na monitorovanie odpovedí na liečbu

Krvné testy		
• bežný krvný obraz	• hladina erytropoetínu v sére	
• chemický panel	• meranie myelómového proteínu (<i>elektroforéza proteínov v sére plus kvantitatívne stanovenie imunoglobulínov</i>)	
• testy na stanovenie funkcie pečene	• test na stanovenie voľných ľahkých reťazcov v sére (Freelite®)	
• β2 mikroglobulín v sére	• test na stanovenie ťažkých/ľahkých reťazcov (Heavylite®)	
• C-reaktívny proteín		
• značkovací index (LI) periférnej krvi		
Moč		
• bežná analýza moču		
• 24-hod. moč na meranie celkových proteínov, elektroforézu a imuno elektroforézu		
• 24-hod. moč na meranie klirensu kreatinínu v prípade, že je hladina kreatinínu v sére zvýšená		
Hodnotenie kostí		
• RTG vyšetrenie kostry	• FDG/PET vyšetrenie celého tela, ak je stav ochorenia nejasný	
• MRI/CT vyšetrenie kvôli špeciálnym problémom	• meranie hustoty kostí (DEXA sken) na začiatku liečby a na posúdenie prínosu liečby bisfosfonátmi	
Kostná dreň		
• aspirácia a biopsia kostnej drene pre diagnostické účely a pravidelné monitorovanie		
• špeciálne testovanie s cieľom zhodnotiť prognózu hľadáním viacerých možných abnormalít pri karyotypizácii a FISH analýze (počet chromozómov, translokácie, delécie – napr. FISH 13q-, t[4;14], 1q21 atď.)		
Iné testy (špeciálne okolnosti)		
• amyloidóza	• neuropatia	• komplikácie súvisiace s obličkami alebo infekciami

Obrázok č. 6: Myelómová bunka rezistentná voči viacerým liekom (MDR)



Velcade (bortezomib) zohráva dôležitú úlohu ako platforma, na ktorej sú založené kombinované liečby pri relapse (VR, VRD, VCD atď.). V USA sa v auguste 2014 na základe medzinárodného skúšania RETRIEVE fázy II schválil Velcade na liečbu dospelých pacientov s myelómom, ktorí predtým reagovali na liečbu Velcadom a došlo u nich k relapsu v priebehu šiestich mesiacov od dokončenia tejto liečby.

Kyprolis (karfilzomib) sa v skúšaní hodnotil samostatne a ako základný liek pri kombinovanej liečbe v prípade relapsu. Preukázala sa jeho účinnosť a bezpečnosť v nasledovných kombináciách: KCyD, KRd, KTDa KCyTD, pričom sa všetky prezentovali na stretnutí ASH v roku 2012. Konečné výsledky skúšania ASPIRE, v ktorom sa porovnávala kombinácia Kyprolis + Revlimid + dexametazón s kombináciou Revlimid + dexametazón pri relabujúcom myelóme, sa prezentovali na výročnom stretnutí ASH v roku 2014 a preukázali superioritu KRd v porovnaní s RD. Výsledky skúšania ENDEAVOR, v ktorom sa porovnávala kombinácia Kyprolis + dexametazón s kombináciou Velcade + dexametazón u pacientov s myelómom, ktorí absolvovali jednu až tri predchádzajúce liečby, sa zverejnili v marci 2015 a preukázali, že u pacientov v ramene s kombináciou Kyprolis + dexametazón bolo prežívanie bez progresie dvakrát dlhšie než u pacientov v ramene s kombináciou Velcade + dexametazón (18,7 verus 9,4 mesiacov). Konečná analýza tohto skúšania a ďalšie prebiehajúce skúšania lieku Kyprolis ukážu, či výsledky významne ovplyvni vyššia dávka Kyprolisu než je schválené, ktorá sa použila v skúšaní ENDEAVOR a tiež počet pacientov v skúšaní, ktorí predtým dostávali Velcade. V novembri 2015 boli v časopise *Blood* publikované výsledky skúšania fázy I kombinácie karfilzomib + pomalidomid + dexametazón pri relabujúcom/refraktérnom myelóme. Údaje ukázali, že u pacientov, ktorí boli predtým riadne preliečení, bola kombinácia znášaná dobre a bola mimoriadne aktívna s 50% mierou odpovede (PR alebo lepšie).

Pomalyst (pomalidomide) v mnohých skúšaní kombinovanej liečby preukázal svoju hodnotu pri relapse (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD). Vo februári 2015 publikovala skupina IFM v časopise *Blood* povzbudivé nové informácie, ktoré naznačovali, že u pacientov so včasne relabujúcim/refraktérnym myelómom, ktorí majú vysokorizikové delécie 17p a/alebo t(4;14), sa preukázalo zlepšenie PFS a OS pri liečbe kombináciou Pomalyst + nízкодávkovaný dexametazón.

V roku 2015 sa schválili liečivá panobinostat, daratumumab, ixazomib a elotuzumab a poskytli tak pacientom s relabujúcim ochorením nové možnosti liečby. Ešte treba stanoviť optimálnu postupnosť a kombináciu liečob. Spomedzi nových schválených liečob len Darzalex (daratumumab) preukázal aktivitu pri použití mimo kombinácie a môže sa podávať ako monoliečba pacientom, ktorí absolvovali minimálne tri predchádzajúce liečby vrátane liečby proteazómovým inhibítorom a imunomodulačným liečivom, alebo ktorých ochorenie je dvojito refraktérne. Nedávne výsledky skúšaní CASTOR (daratumumab + bortezomib + dexametazón u pacientov, ktorí absolvovali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu) a POLLUX (daratumumab + lenalidomid + dexametazón u pacientov s relabujúcim či refraktérnym myelómom ako aj výsledky ďalších prebiehajúcich skúšaní s daratumumabom pri rôznych typoch ochorenia viedli k rozšíreniu indikácií pre daratumumab. Panobinostat sa v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom schválil u pacientov, ktorí absolvovali minimálne dva predchádzajúce liečebné režimy vrátane bortezomibu a imunomodulačného lieku. Ixazomib a elotuzumab sa schválili v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom najskôr u pacientov, ktorí absolvovali jednu predchádzajúcu liečbu a neskôr u pacientov, ktorí absolvovali jednu až tri predchádzajúce liečby. Ešte treba vyriešiť otázky týkajúce sa ceny, hodnoty a prístupu k drahým kombinovaným liečbam s týmito novými liečivami.

Iné možnosti – Treba mať na pamäti, že pri manažmente relabujúceho a refraktérneho ochorenia je k dispozícii mnoho rôznych chemoterapeutických protokolov za použitia jedného liečiva alebo kombinácie liečiv. Existujú aj rôzne intervencie, ktoré závisia od presného problému. Napríklad, ak je relaps spojený s rozvojom jednej alebo dvoch kostných lézií, na zvládnutie relapsu môže postačovať lokálne ožiarenie miesta/miest postihnutých kostí. Ak nastane celkový relaps, na dosiahnutie celkovej kontroly nad ochorením môže postačovať monoliečba dexametazónom. Použitie dexametazónu je lákavé, pretože sa môže užívať perorálne a nespôsobuje významné vedľajšie účinky, ako napr. vypadávanie vlasov či redukcia počtu krviniek v periférnej krvi.

Ďalším dôležitým bodom je to, že relaps po vysokodávkovanej liečbe s transplantáciou sa v mnohých prípadoch podobá relapsu po štandardnejších prístupoch. Po relapse po transplantácii kostnej drene je možné dosiahnuť druhú a niekedy aj tretiu remisiu. Momentálne nie je jasné, či druhá vysokodávkovaná liečba s transplantáciou je najvhodnejšou stratégiou oproti niektorým iným prístupom a musí sa zvážiť na individuálnej báze.

Vzhľadom na neustály rýchly vývoj nových liečob myelómu ako aj skúmanie nových kombinácií existujúcich a nových liečiv môže byť pre pacientov s relabujúcim myelómom možnosťou liečba v rámci klinických skúšaní.

Pri manažmente myelómu je mimoriadne dôležitá širokospektrálna podporná starostlivosť. Pri prvom stanovení diagnózy sa môžu vyžadovať mnohé urgentné zákroky vrátane dialýzy, plazmaferézy, chirurgického zákroku a ožiarenia s cieľom zmierniť tlak na nervy, miechu alebo iný dôležitý orgán. Pri prvotnej starostlivosti o pacienta s myelómom je nevyhnutné zvládnutie bolesti. To môže byť až do získania počiatočnej kontroly ochorenia problematické. Neexistuje dôvod, prečo by mali pacienti s myelómom zažívať veľké bolesti, keď je k dispozícii množstvo liekov a stratégií. Pacient a/alebo lekár môžu mať kvôli obavám zo závislosti odmietavý postoj k implementácii postupov na plnú kontrolu bolesti. Získanie

Tabuľka č. 12: Fázy klinického skúšania

I	Včasná testovanie s cieľom posúdiť u pacientov dávkovanie, znášanosť a toxicitu
II	Ďalšie testovanie s cieľom vyhodnotiť účinnosť liečby pri zvolenej dávke a režime
III	Porovnanie novej liečby s predchádzajúcou liečbou/liečbami s cieľom určiť, či je nová liečba lepšia
IV	Zvyčajne sa vykonáva po schválení liečby úradom FDA a jej cieľom je zhodnotiť nákladovú efektívnosť, vplyv na kvalitu života a ďalšie komparatívne otázky

kontroly na bolesťou by však vždy malo byť prvou prioritou. Pri stabilizácii chrbtice či iných častí môže pomôcť podpera alebo korzet, čím sa zníži pohyb aj bolesť. Pri obnove sily kostí a mobility je dôležité aj mierne cvičenie, čo môže pomôcť aj pri celkovom zmiernení bolesti.

Nové a vyvíjané liečby

V rámci klinických skúšaní je k dispozícii mnoho nových liečob a ich kombinácií. Fázy klinického skúšania sú uvedené v tabuľke č. 12. Vývoj imunoterapie vytvoril novú paradigmu pri liečbe rakoviny. Medzi imunoonkologické liečivá, ktoré sa momentálne skúmajú pri myelóme v klinických skúšaní, patria monoklonálne protilátky, stimulanty nádorového supresorového génu, liečby s CART-bunkami, dendritické bunky upravené technikami genetického inžinierstva, liečby onkolytickými vírusmi a inhibitory kontrolných bodov imunity (tzv. checkpoint inhibitor). Pacienti sa vyzývajú, aby so svojimi lekármi zistili dostupnosť nových klinických skúšaní. V prípade otázok alebo obáv sa môžete obrátiť na nadáciu IMF prostredníctvom e-mailu TheIMF@myeloma.org alebo telefonicky na bezplatnú linku v USA a Kanade +1800-452-2873 alebo z iných častí sveta na +1818-487-7455. *Myeloma Matrix 2.0: Smart Patients* – prieskumný nástroj nadácie IMF so zoznamom všetkých liekov, ktoré sa momentálne skúmajú pri myelóme v klinických skúšaní, je k dispozícii na internetovej stránke nadácie IMF matrix.myeloma.org a pravidelne sa aktualizuje. Vhodné zhrnutia nových liečob sú uvedené v správach nadácie IMF z ASH, ASCO, EHA a IMWG. Tieto zhrnutia sú k dispozícii aj online na myeloma.org, prípadne môžete zavolať do nadácie IMF.

Odporúčaná literatúra

2017

- Cavo M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet* 2017.
- Flores-Montero J, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in myeloma. *Leukemia* 2017.
- Musto P, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 2017.
- Kumar, SK et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMGW study. *Leukemia* 2017.

2016

- Chng WJ, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification. *Leukemia* 2016.
- Dimopoulos M, et al. IMWG recommendations for the diagnosis and management of renal impairment. *JCO* 2016.
- Kumar S, et al. IMWG consensus criteria for response and MRD assessment in myeloma. *Lancet* 2016.
- Laubach J, et al. Management of relapsed myeloma: recommendations of the IMWG. *Leukemia* 2016.
- Sonneveld P, et al. Treatment of myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the IMWG. *Blood* 2016.

2015

- Dimopoulos M, et al. Role of MRI in management of patients with myeloma: a consensus statement. *JCO* 2015.
- Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival toxicities in elderly myeloma: an IMWG report. *Blood* 2015.
- Palumbo A, et al. Revised ISS for myeloma: a report from the IMWG. *JCO* 2015.

2014

- Chng WJ, et al. IMWG consensus on risk stratification in myeloma. *Leukemia* 2014.
- Ocio E, et al. New drugs and novel mechanisms of action in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia* 2014.
- Palumbo A, et al. IMWG consensus: management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard ASCT. *JCO* 2014.
- Rajkumar S, et al. IMWG updated criteria for the diagnosis of myeloma. *Lancet* 2014.

2013

- Avet-Loiseau H, et al. Combining FISH data with ISS staging improves risk assessment in myeloma. *Leukemia* 2013.
- Fernandez de Larrea C, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement by the IMWG. *Leukemia* 2013.
- Ludwig H, et al. IMWG recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2013.
- Tan D, et al. Management of myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet* 2013.
- Terpos E, et al. IMWG recommendations for the treatment of myeloma-related bone disease. *JCO* 2013.

2012

- Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in myeloma. *Blood* 2012.

2011

- Becker P, et al. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in myeloma. *JCO* 2011.
- Cavo M, et al. IMWG consensus approach to the treatment of myeloma patients who are candidates for ASCT. *Blood* 2011.
- Johnson H, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with myeloma. *JCO* 2011.
- Kumar S, et al. Risk of progression and survival in myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib. *Leukemia* 2011.
- Richardson P, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in myeloma. *Leukemia* 2011.

2010

- Broyl A, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in newly diagnosed myeloma. *Lancet* 2010.
- Kyle R, et al. MGUS and SMM: Risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010.
- Lokhorst H, et al. IMWG consensus statement regarding the current status of allogeneic SCT for myeloma. *JCO* 2010.
- Ludwig H, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with myeloma. *JCO* 2010.
- Terpos E, et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in myeloma. *Leukemia* 2010.

2009

- Durie B, et al. Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3b, TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease. *Leukemia* 2009.
- Giralt S, et al. Stem cell collection and high-dose therapy for myeloma and the role of plerixafor. *Leukemia* 2009.
- Kumar S, et al. Mobilization in myeloma revisited: Stem cell collection following initial therapy. *Blood* 2009.

2008

- Dispenzieri A, et al. IMWG guidelines for serum free light chain analysis in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Hungria V, et al. Confirmation of utility of ISS and identification of a unique pattern of disease. *Haematologica* 2008.
- Hussein M, et al. The role of vertebral augmentation in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Johnson H, et al. Genetic associations with thalidomide mediated VTEs. *Blood* 2008.
- Ludwig H, et al. myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features. *Blood* 2008.
- Palumbo A, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008.
- Van Ness B, et al. Genomic variation in myeloma. *BMC Med* 2008.

2007

- Durie B, et al. Use of bisphosphonates in myeloma. *Mayo* 2007.

2006

- Durie B, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006.

10 STEPS TO BETTER CARE®

JEDINEČNÝ NÁSTROJ NA ZÍSKANIE INFORMÁCIÍ O DIAGNÓZE A LIEČBE

Jedným z najviac skľučujúcich aspektov po stanovení diagnózy mnohopočetného myelómu je zistenie a pochopenie toho, že ide o neznáme a pomerne komplikované ochorenie. Od stanovenia diagnózy po dlhodobé prežívanie vás na vašej ceste s mnohopočetným myelómom bude sprevádzať 10 Steps to Better Care® (10 krokov k lepšej starostlivosti):

1. Oboznámte sa s ochorením. Nechajte si stanoviť správnu diagnózu.
2. Testy, ktoré naozaj potrebujete.
3. Možnosti počiatočnej liečby.
4. Podporná starostlivosť a ako sa k nej dostať.
5. Transplantácia: Potrebujete ju?
6. Zhodnotenie odpovede: Zaberá liečba?
7. Konsolidácia a/alebo udržiavanie.
8. Sledovanie myelómu: Monitorovanie bez záhad.
9. Relaps: Potrebujete zmeniť liečbu?
10. Nové štúdie: Ako ich nájsť.

Navštívte stránku **10.steps.myeloma.org**, kde získate lepší prehľad o ochorení a diagnóze a krok za krokom sa oboznámite s najlepšimi testami, liečbami, podpornou starostlivosťou a momentálne dostupnými klinickými štúdiami.

Ako vždy vás International Myeloma Foundation (IMF) vyzýva k tomu, aby ste všetky zdravotné záležitosti prediskutovali so svojim lekárom. Nadácia je tu pre vás, aby vám poskytla nástroje na pochopenie a lepšie zvládanie vášho myelómu. Navštívte webovú lokalitu IMF myeloma.org alebo zavolajte na infolinku nadácie na tel. čísle +1818-487-7455, na ktorej vám s vašimi otázkami a problémami poradia vyškolení odborníci. Medzinárodná nadácia pre myelóm je tu preto, aby vám pomohla.

