

- **Biochemické stanovení musí být potvrzeno druhým odběrem, což se samozřejmě netýká odběru kostní dřeně, kde je nutný pro zhodnocení aktuálního stavu pouze jeden odběr.**

- **Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps/progresi onemocnění. Je vhodné stanovit interval TTP, tj. dobu do progresi onemocnění, pokud tento nelze použít, pak stanovit interval PFS a přihlídnout k nim při volbě další léčby.**

- **U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutné monitorování pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Zásadní význam má ale i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (dnes zejména PET/CT vyšetření, eventuálně magnetické rezonance). Nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřeně.**

5. 6. 1 LITERATURA

1. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2007;22:231–239.
2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–680.
3. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.
4. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–e346.
5. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121–1127.
6. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691–4695.

6 OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

6. 1. Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je krevní nádorové onemocnění, u kterého se v posledních letech výrazně zlepšuje dlouhodobé přežití. Stručně charakterizovat, co má největší význam v této dekádě, lze asi takto: řada nových léčebných kombinací s novými léky v relapsu MM, zařazení monoklonálních protilátek do léčby a možnost dosažení MRD negativity. Zcela mimořádný je posun v léčebných možnostech v relapsu onemocnění. V první dekádě tohoto století byly zavedeny tři účinné léky do běžné klinické praxe: bortezomib, thalidomid a lenalidomid [Kumar, 2008]. V druhé dekádě tvoří bortezomib a především lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (Bd a Rd) základ velmi účinných režimů v relapsu onemocnění s přidáním nového léku do trojkombinace: karfilzomibu, ixazomibu, daratumumabu, elotuzumabu, panobinostatu. Platí přitom, že trojkombinace postavené na základu Rd dosahují lepších výsledků než ty se základem Bd. Tyto kombinace s prokázanou účinností v randomizovaných studiích se dnes v rámci klinických studií již testují intenzivně i v primoléčbě. Trojkombinace jsou dnes téměř samozřejmostí a máme i první průkazy o významném přínosu čtyřkombinace [Gay, 2017; Mateos, 2017]. Současně se v relapsu onemocnění testuje přidání dalšího léku nově velmi často ke kombinaci pomalidomid a dexametazon. Je zjevné, že v relapsu onemocnění dnes máme k dispozici řadu vysoce účinných režimů, které dosahují dokonce lepších výsledků (měřeno intervalem

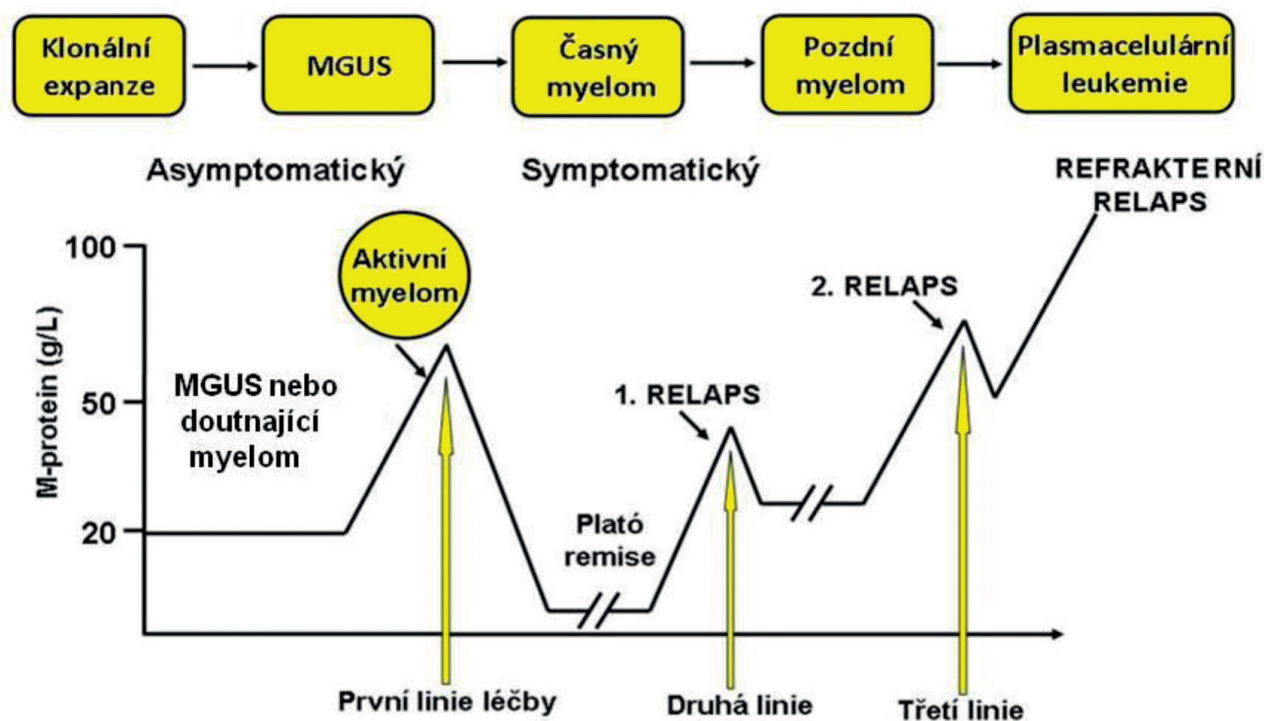
PFS) než naše dostupná léčba u nové diagnózy [Moreau, 2017]. Díky rozšíření nových režimů v relapsu onemocnění dojde nepochybně na konci této dekády k dalšímu skokovému prodloužení celkového přežití pacientů s mnohočetným myelomem.

V roce 2012 jsme v doporučeních napsali, že možnost vyléčení MM je téma, o kterém se začíná hovořit, a že jde o zásadní průlom v nazírání na toto nádorové onemocnění. Náš kvalifikovaný odhad na základě dokladovatelných prací byl, že šanci na vyléčení má ne více než 10 % nemocných s MM [Hájek, 2012]. Odhad dnes můžeme posunout na 20 %, respektive 30–40 % z nemocných podstupujících intenzivní sekvenční léčbu. Dnes o vyléčitelnosti MM většina hematologů nepochybuje. Jakmile se moderní režimy přesunou do primoléčby, dojde k významnému zvýšení počtu vyléčených nemocných s MM. O tom svědčí vysoký počet hlubokých kompletních remisí ve studiích včetně vysokého počtu MRD negativity (až 70–80 % při senzitivitě 10^{-6} při použití intenzivní léčby). Role MRD negativity nabývá na významu a myelomová komunita vyvíjí velké úsilí, aby se tento parametr stal primárním cílem klinických studií [Munshi, 2017].

6. 2 Součásti léčebné strategie

Během posledních čtyř let došlo k optimalizaci postavení myeloablativní léčby u MM. Správnou strategií současnosti je využívat kombinované intenzivní léčebné strategie, ve kterých má autologní transplantace

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU



Obr. 6. 1 Schéma léčby mnohočetného myelomu
 Délka remise závisí dominantně na míře agresivity nemoci, ale také na zvolené léčbě. Relaps onemocnění během kratšího intervalu než 12 měsíců je považován za vysoce nepříznivý prognostický faktor.
 Vysvětlivky: MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu.

stále své důležité místo, a to u nemocných do 70 let nebo vhodného biologického věku. V současnosti jsou další nové léky testovány v klinických studiích fáze III (venetoclax, selinexor, melflufen, isatuximab, „check-point“ inhibitory,...) a řada nových molekul vstupuje do fáze I/II. Některé mají překvapivé a v hematologii zcela nové a vážné nežádoucí účinky. Z logiky věci vyplývá, že je optimalizace použití léků nekončící proces, který v různém rozsahu čeká každý nový účinný lék. Dlouhodobé vedlejší účinky mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě a toto téma přirozeně nabývá na významu s tím, jak se prodlužuje celkové přežití u MM. Zásadní problémy s neuropatií z první dekády jsou dnes významně menší, neboť nové léky tuto toxicitu zpravidla nemají.

Schematicky je průběh onemocnění znázorněn na obrázku 6.1.

Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexně, tedy jak léčbu protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciální léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciální léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Platí, že

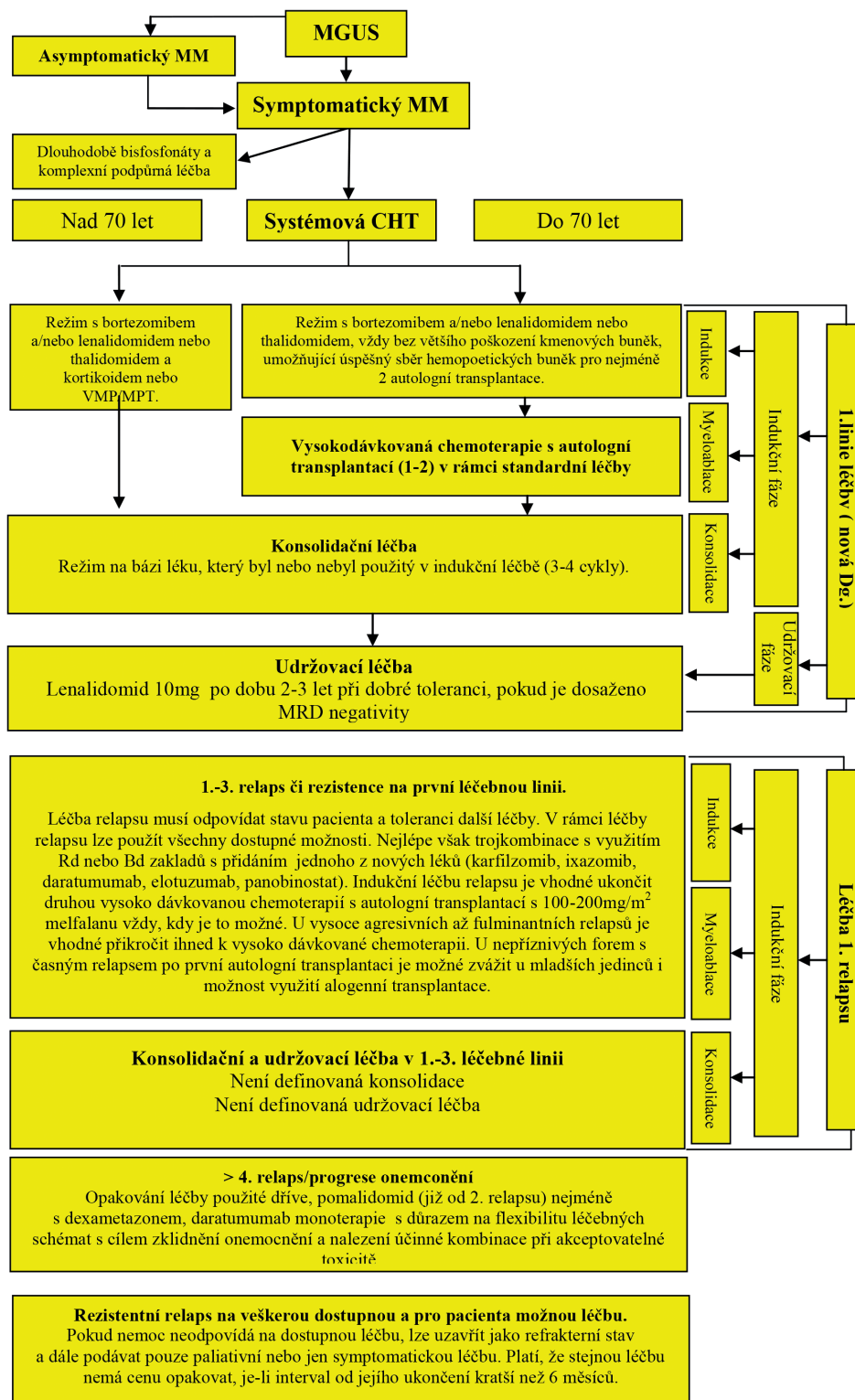
autologní transplantace je základní součástí léčby vždy, kdy je to možné. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů u jedince, kterými by se mělo zvládnout celkem 5-7 aktivit onemocnění v období deseti let od zahájení léčby, bude-li to nutné.

U nově diagnostikovaných nemocných dnešní nejmodernější léčebné strategie používají vždy, pokud to jen jde, maximální možnou intenzivní léčbu s cílem dosažení lepší než konvenční (biochemické) kompletní remise (CR) s vymizením paraproteinu potvrzeným negativní imunofixací. Dnes máme k dispozici možnost stanovit remisi pomocí průtokové cytometrie, případně molekulární remisi a u obou byl jednoznačně prokázán prognostický význam [Munshi, 2017].

Moderní protokoly používají intenzivní indukční sekvenční kombinované léčebné strategie, které zahrnují: komplexní indukční léčbu a udržovací léčbu.

Komplexní indukční léčba zahrnuje:

1. vstupní indukční léčbu (2-6 cyklů kombinované léčby),
2. myeloablativní léčbu (1-2 autologní transplantace),
3. konsolidační léčbu (3-4 cykly kombinované léčby jiné než ve vstupní části indukce).



Obr. 6. 2 Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018

Vysvětlivky: MGUS – monoklonální gamopatie nejasného významu; MM – mnohočetný myelom; CHT – chemoterapie; VMP – bortezomib, melfalan, prednison; MPT – melfalan, prednison, thalidomid; MRD – minimální reziduální nemoc; Rd – lenalidomid, dexametazon; Bd – bortezomib, dexametazon.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Následná udržovací léčba lenalidomidem a případně kombinacemi léků by měla udržet navozenou remisi díky pravděpodobnému imunomodulačnímu efektu [Ludwig, 2012]. V reálné praxi jsme doporučení udržovací léčby thalidomidem opustili z důvodu velkého množství nežádoucích účinků a thalidomid je dnes součástí zkrácené konsolidační léčby v rámci komplexní vstupní indukční léčby, a to s doporučenou délkou podání obvykle 6 měsíců. Použití lenalidomidu v České republice k 1. 1. 2018 stále limituje fakt, že v udržovací léčbě není hrazen. Podobný postup bez provedení autologní transplantace by měl být zvažován u seniorů, kde jsou ovšem důkazy o vyléčitelnosti anekdotární, léčba je méně intenzivní a více modifikovaná s ohledem na stav nemocného.

Cíle léčby u 1.-3. relapsu mohou být díky novým možnostem významně ambicióznější než před 6 lety. Ke zklidnění onemocnění může dojít i na 2-3 roky, zvláště pokud se podaří najít režim, na který nemocný zareaguje velmi dobrou léčebnou odpovědí. Dosažení jen parciální remise by dnes mělo spíše vést ke změně režimu v 1.-4. relapsu než k uspokojení a pokračování v léčbě při dále již neklesajícím paraproteinu indukujícím, že v těle zůstaly již jen rezistentní buňky. U nemocných s pokročilým onemocněním jsou často cíle mnohem skromnější, postup je velmi individuální a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4-6 měsíců může být považováno za významný léčebný úspěch. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem a je následkem možného využití nových účinných léků, které můžeme nemocným nabídnout v relapsu onemocnění (obr. 6. 2). Velmi zjednodušeně platí, že každá další účinná léčba prodlouží přežití asi o 2 roky v případě 1.-3. relapsu a o 1 rok v případě následných relapsů [Moreau, 2017].

6. 3 Závěr

V roce 2018 můžeme tedy říct, že mnohočetný myelom může být vyléčitelný za příznivých

prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby [Barlogie, 2012]. Mnohočetný myelom v relapsu či progresi onemocnění již není stávajícími léčebnými možnostmi vyléčitelný. Naše dostupné léčebné možnosti jsou však takové, že dokážeme zklidnit dalších 6-8 aktivit onemocnění. To je hlavním důvodem skutečnosti, že dnes asi 40 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy.

6. 4 LITERATURA

1. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014;124:3043-3051.
2. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood* 2017;130:4541.
3. Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2012;(Suppl 1):1-60.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2020.
5. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003-3015.
6. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518-528.
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:52-61.
8. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28-35.

7 LÉČEBNÉ STRATEGIE

7. 1 Výchozí poznatky pro léčebné strategie

Naše léčebná strategie se významně obohacuje doplněním několika nových léčebných kombinací v oblasti relapsu mnohočetného myelomu (MM). Základní koncept zůstává stejný, jen může být lépe realizován v relapsu onemocnění. Účinnost nových kombinací je tak významná, že nemocní s relapsem MM nevhodní pro autologní transplantaci budou mít v tomto období (2018-2021) obecně šanci na delší přežívání bez progresu (PFS) oproti nemocným s novou diagnózou, kde takové

léčebné kombinace nejsou ještě dostupné. Tento fakt dokladuje mimořádný posun v léčbě MM. O to významnější úsilí bude třeba vyvinout, aby mohly být účinné léčebné postupy celoplošně používány, jinak není šance na významné zlepšení prognózy nemocných s MM v ČR.

Zásadní nosnou linkou našich léčebných doporučení je prodloužení vstupní léčby v případě nové diagnózy, která by měla být vždy kombinovaná. Cílem je dosažení dlouhodobé kompletní remise (CR), a to nejlépe s negativitou MRD s využitím kombinované sekvenční