

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Následná udržovací léčba lenalidomidem a případně kombinací 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. *Transfúze Hematol dnes* 2012;(Supl 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

strategie u všech vhodných nemocných pro intenzivní léčbu. Také v 1.–3. relapsu onemocnění je cílem využít potenciál nových kombinací k navození co nejlepší léčebné odpovědi, která se projeví významným prodloužením doby do další progresi.

Poprvé se objevuje doporučení pro podskupinu nemocných s vysokým rizikem definovaným na základě chromozomálních abnormalit, u které by neměla být používána dvojkombinace léků v primoléčbě, ani v 1.–3. relapsu či progresi onemocnění v případě, že je možné použít účinnou trojkombinaci léků. Režimy by měly obsahovat vždy proteasomový inhibitor, jde-li o rizikové translokace chromozomu t(4;14), t(14;16), t(14;20) [Sonnenveld, 2016].

Naše stávající léčebné strategie vycházejí z řady vědeckých a výzkumných poznatků, z nichž při nezbytném zjednodušení lze uvést tyto následující:

A. Každému MM předchází stav prekancerózy, tzv. monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) [Landgren, 2009]. Stavy od objevení se prvního klonálního plazmocytu přes MGUS, MM, refrakterní MM až po plazmocelulární leukemii na sebe navzájem navazují a u jednoho nemocného je lze považovat za jedno onemocnění měnící se v čase.

Do které fáze se vstupní klonální plazmocyt vyvine právě u daného nemocného, závisí na řadě vnitřních a vnějších faktorů, tím nejvýznamnějším je zpravidla časový faktor, respektive doba provedení vstupního vyšetření.

B. Existuje řada podtypů mnohočetného myelomu, onemocnění je silně heterogenní. S tím souvisí i různá prognóza nemocných s MM. Všechny z dostupných klasifikací (na základě ISS či R-ISS, jen cytogenetického nálezu, genového expresního profilu apod.) umožňují obecně rozdělit nemocné na nemocné s vysokým, nízkým a případně středním rizikem pro dlouhodobé přežití. Bohužel však žádná z klasifikací není natolik specifická, aby jednoznačně předurčovala léčebný úspěch a prognózu u daného nemocného [Fonseca, 2009; Munshi, 2011; Shaughnessy, 2007; Palumbo, 2015].

C. Na základě klonální teorie a doložených důkazů existuje u většiny nemocných s MM již vstupně při stanovení diagnózy více klonů plazmocytů s rozdílnými charakteristikami včetně senzitivity na léčbu. Jejich poměr se u daného nemocného mění v čase a v závislosti na léčbě. Nové klony pravděpodobně mohou vznikat i v průběhu léčby [Keats, 2012]. Toto zjištění je v souladu s významnými úspěchy léčby s trojkombinací léků včetně vyléčení u nemocných léčených intenzivními sekvenčními léčebnými postupy sestávajícími se z nejúčinnějších léků.

D. Rezistence na daný lék nemusí být absolutní. Z výše uvedené klonální teorie vyplývá, že jestliže je onemocnění rezistentní na určitý lék například při první progresi onemocnění, neznamená to automaticky, že ve čtvrté progresi onemocnění bude rovněž na daný lék rezistentní. V té době může, ale nemusí být v kostní dřeni již přítomný v převaze klon senzitivní na lék nad klonem dříve rezistentním. V případě, že nejsou k dispozici jiné léčebné možnosti, je vhodné odzkoušet senzitivitu na dříve použité léky.

E. Existují metody (průtoková cytometrie, sekvenování nové generace) umožňující vyhodnocení zbytkového nádorové onemocnění se senzitivitou až 10^{-6} . Současně je rostoucí počet průkazů, že dosažení dlouhodobé MRD negativity je nezávislým prognostickým faktorem pro nemocné s novou diagnózou i relapsem onemocnění, přičemž tento stav lze dosáhnout u významné části nemocných s novou diagnózou, ale nově i u části nemocných v relapsu onemocnění [Landgren, 2016; Paiva, 2015; Munshi, 2017].

F. Efektivita režimů složených ze tří léků (dva nové plus dexametazon) a nejnověji ze čtyř léků (tři nové léky plus dexametazon) je v relapsu MM mimořádná. Tyto režimy budou velmi rychle odzkoušeny v primoléčbě, a pokud budou podobně úspěšné jako první z takových režimů (VMP plus daratumumab) [Mateos, 2018], záhy nahradí stávající standardy, možná s výjimkou režimu RVD.

7. 2 Léčebná strategie a léčebné linie

První léčebná linie, primoléčba, je léčba nové diagnózy. Druhá léčebná linie je léčba prvního relapsu či progresi.

Jedna léčebná linie zahrnuje indukční fázi a udržovací fázi léčby. Vstupní indukční fáze léčby sestává ze vstupní indukční léčby, myeloablativní léčby s podporou periferních krvetvorných kmenových buněk (platí u indikovaných nemocných) a případně konsolidační léčby. Udržovací léčba je definovaná zpravidla podle klinických studií až do relapsu či progresi onemocnění nebo je z různých důvodů (např. bezpečnost) stanovena maximální délka udržovací léčby.

7. 3 Základní kameny léčebné strategie

A. Kombinovaná léčba

Od začátku éry nových léků se snažíme používat kombinace léků. Nejlépe trojkombinace s alkylační látkou a glukokortikoidem. Kombinaci (VMP, MPT, CTD, CVD, VTD.....) volíme v rámci první i následné linie na základě výsledků randomizovaných studií, ve kterých byl jejich přínos jasně prokázán (viz jednotlivé kapitoly u léků). Jednoznačnou preferenci některé

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

z kombinací u seniorů nelze udělat, protože zpravidla chybí srovnávací studie [Kumar, 2011]. Přínos a důležitost alkylační látky byly jasně prokázány v randomizovaných klinických studiích [Facon, 2006; San Miguel, 2008]. Z randomizovaných studií vyplývá, že v indukční fázi jsou režimy s cyklofosfamidem dobře účinné ve srovnání např. s VTD či PAD (bortezomib, adriamycin, dexametazon) režimy [Moreau, 2016; Mai, 2015]. Ve všech úspěšných randomizovaných klinických studiích v primoléčbě s thalidomidem a bortezomibem byla alkylační látka (melfalan, cyklofosfamid) jedním z pilířů, a je tedy vedle přiměřené dávky kortikoidů součástí i našich protokolů, pokud nelze použít režim lenalidomid nebo thalidomid s bortezomibem a dexametazon. Přidání thalidomidu k bortezomibu se po optimalizaci, zvláště pak po změně podání bortezomibu z i. v. na s. c. aplikaci, zdá vysoce účinnou kombinací s akceptovatelným výskytem polyneuropatií [Garderet, 2012; Rosiñol, 2012; Minařík, 2015; Palumbo, 2010; Mateos, 2010]. Přesto je nahrazení thalidomidu lenalidomidem zásadní, pokud chceme minimalizovat riziko neuropatie na únosnou míru při dlouhodobém podání.

V případě přidání perorálního melfalanu existuje zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů [Palumbo, 2012]. Přidání glukokortikoidu zlepšuje u všech léků účinnost. Dávky glukokortikoidů byly redukovány zpravidla na 40 mg týdně, neboť jsou příliš toxické a díky následným redukcím a přerušením v léčbě nemůže vyniknout přínos nových léků [Rajkumar, 2007].

Na základě stávajících poznatků a *evidence based medicine* dat je zřejmé, že kombinace imudomodulační látky s proteasomovým inhibitorem je obecně výhodná z pohledu účinnosti i nežádoucích účinků, a to u nemocných vhodných i nevhodných pro provedení autologní transplantace, tedy v našich protokolech u juniorů i seniorů. **Režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon je jedním z účinných režimů dostupných v současnosti, který by měl být využíván především v primoléčbě** [Attal, 2017; Durie, 2017]. Je účinný také v relapsu onemocnění [Richardson, 2014].

B. Dosažení maximální léčebné odpovědi jako první průběžný cíl léčebné strategie

Změnou umožněnou dnešními technologickými pokroky je stanovení remise pomocí průtokové cytometrie nebo molekulární remise, respektive stanovení MRD negativity se senzitivitou 10^{-6} . Za maximální léčebnou odpověď již nepovažujeme biochemickou kompletní remisi s negativní imunofixací, která znamená jen pokles počtu nádorových buněk pod určitou běžnými biochemickými metodami nedetekovatelnou hranici.

Dosažení kompletní remise (CR) bylo vždy prognosticky významným faktorem [Barlogie, 2006]. V případě použití autologní transplantace je biochemické CR dosaženo asi v 30 % [Krejčí, 2005]. Při použití nových léků (např. carfilzomib s lenalidomidem a dexametazon jako součást indukčních a konsolidačních režimů) s autologní transplantací je dosaženo až v 69 % CR případů s až 89 % podílem negativy MRD [Roussel, 2016]. Dosažení maximální léčebné odpovědi má zásadní vliv na dlouhodobé přežití. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) [Van de Velde, 2007]. Bylo prokázáno, že dosažení remise potvrzené průtokovou cytometrií je prognosticky významnější než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80–90 % nemocných [Paiva, 2011]. Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60 % nemocných omezuje její využití v reálné praxi [Ladetto, 2010].

Nejnověji se prognosticky z nemocných dosahujících kompletní remise vyčleňují ti nemocní, kteří dosáhnou po léčbě negativní MRD a tento stav je dlouhodobý. Tito nemocní mají významně lepší prognózu nezávislou na použité léčbě [Munshi, 2017]. Rozdíl je klinicky velmi významný, například v IFM/DFC 2009 klinické studii s využitím intenzivní léčby a VRD kombinace v indukci a konsolidaci bylo 3leté PFS 92 % ve skupině, která v rámci kompletní remise dosáhla MRD negativy, oproti 64 % ve skupině MRD pozitivní [Attal, 2017]. Přidání daratumabu k režimu VMP významně zvýšil podíl kompletních remisí (CR: 42,6 % vs. 24,4 %) včetně MRD negativy (22,3 % vs. 6,2 %). Snížení rizika progresu nemoci bylo významné klinicky i statisticky (PFS v 18 měsících +Dara 71,6 % vs. kontrolní rameno 50,2 %; HR: 0,5) [Mateos, 2017]. Ověření MRD negativy je vhodné doplnit nejlépe PET/CT vyšetřením k vyloučení aktivních fokálních ložisek [Kumar, 2016].

C. Sekvenční indukční fáze léčby sestávající ze tří částí: vstupní indukce-myeloablace-konsolidace

K dosažení maximální léčebné odpovědi je doporučeno použít u juniorů sekvenční léčbu v rámci intenzivní indukční fáze léčby, která sestává ze vstupní části indukce, myeloablativní léčby jako druhé části indukční fáze léčby a dostupné konsolidační léčby jiným lékem než ve vstupní části jako třetí části indukční fáze léčby. Cílem je dosažení maximálního léčebného účinku, kterým je dnes nejméně CR prokázaná průtokovým cytometrem nebo molekulární remise [Paiva, 2011 a 2015; Munshi, 2017]. Není vhodné ukončit léčbu před

dosažením výše uvedených milníků, nebo pokud není dosaženo plató v poklesu paraproteinu znamenající, že zbytek nádorových buněk v organismu je rezistentních na podávanou léčbu. V takové situaci je na zvážení změna léčebného postupu.

Je nutné zdůraznit, že existuje podskupina nemocných (asi 5–8 %, názor expertů), která nikdy nedosáhne ani biochemické CR, a přesto to neznamená špatnou prognózu. Tyto nemocné lze najít mezi skupinou nemocných s pomalou reakcí na podanou léčbu a nízkým rizikem. Je pravděpodobné, že u nich dochází k „vrácení“ onemocnění do stavu podobného v MGUS fázi. S jistou zbytkovou hladinou M-Ig ve fázi plató žijí tyto nemocní dlouhodobě bez nové aktivity onemocnění. Pro jejich prognózu není rozhodující dosažení CR. Naopak by bylo chybou za každou cenu nemocné léčit a snažit se dosáhnout CR pomocí rychlého střídání léků. Určení takového typu nemocného závisí především na klinické zkušenosti lékaře. Pomůckou při rozhodování, zda jde o takový indolentní typ MM, je stanovení nízkého rizika onemocnění pomocí ISS a FISH, velmi pozvolný pokles M-Ig při vstupní indukci, rovněž tak následně velmi pozvolný vzestup při progresi a již zmiňovaná nemožnost dosáhnout kompletní remise. Klíčové je, že po zastavení léčby je dlouhodobě hladina M-Ig v plató fázi.

D. Limitovaná konsolidační léčba

Pro jednoznačné doporučení konsolidační léčby v primoléčbě schází jednoznačně přesvědčivé údaje, třebaže je řada pozitivních analýz svědčících pro použití konsolidace. Dostupná data však nejsou tak silná a jednoznačná ve srovnání například s udržovací léčbou lenalidomidem [Moreau, 2017]. Obecně má konsolidační léčba smysl tam, kde je cílem dále zlepšit léčebnou odpověď a optimálně dosáhnout flowcytometrické remise. Obecně by měla mít konsolidace jiné složení léků než vlastní indukční léčba, což bude preferovaná strategie dalších let díky dostupnosti většího počtu léků. U nemocných vhodných k autologní transplantaci je možností, která by měla být využita tam, kde po první autologní transplantaci není dosaženo kompletní remise, respektive MRD negativity. Italský tým jasně prokázal, že použití konsolidace zásadně zlepšuje dosaženou léčebnou odpověď a dále prohlubuje remisi až molekulární remisi s jasným vztahem k lepší prognóze, respektive četnosti relapsů [Ladetto, 2010]. Tato taktika je obdobná v případě použití tandemové vs. jednoduché autologní transplantace jako konsolidace (viz kapitola 9), kde byl přínos prokázán několika randomizovanými studiemi, ale v několika studiích také pozitivního cíle nebylo dosaženo. Naopak konvenční chemoterapie pou-

žítá jako konsolidace nepřinesla žádné zásadní zlepšení léčebných výsledků, což jsme ověřili i v naší studii CMC 2002 [Harousseau, 2007; Hájek 2007].

Za nejúčinnější dostupný konsolidační režim v roce 2018 doporučený po provedení autologní transplantace v primoléčbě lze považovat režim VTD či VRD [Cavo, 2012; Sonneveld, 2016]. Jako alternativu konsolidační kombinované léčby lze zvolit 6měsíční léčbu thalidomidem nebo režimem na bázi thalidomidu u nemocných, kteří neměli thalidomid v indukční fázi (názor expertů). Režimy s thalidomidem se obecně posunuly z udržovací léčby do konsolidační léčby s doporučením zkrácení délky podávání (např. 6 měsíců) především z důvodu nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání a v budoucnosti budou používány ještě méně, neboť budou k dispozici účinnější a méně toxické léky.

E. Udržovací léčba

Lenalidomid 10mg (21 dnů v 28denním cyklu) je doporučenou udržovací léčbou u všech nemocných po provedení autologní transplantace [Attal, 2012 a 2017; McCarthy, 2012; Palumbo, 2012; Holstein, 2017]. Výstupy ze studií jsou mimořádné, PFS je díky použití udržovací léčby prodlouženo téměř dvojnásobně a jak francouzská, tak americká studie prokázaly přínos na celkové přežití. Nemocným však musí být zdůrazněno zvýšení rizika pro vznik sekundárních primárních nádorů [Holstein, 2017].

F. Flexibilita protokolů s ohledem na komplexní stav nemocného

K dispozici jsou protokoly junior a senior s různou intenzitou. Vždy, když je to možné, je vhodné začínat standardním dávkováním. Nicméně u fragilních nemocných je prokázáno, že příliš intenzivní léčba vede k horším celkovým výsledkům než léčba přiměřené intenzity s menší toxicitou [Ludwig, 2011; Palumbo, 2011].

G. Monitorování a minimalizace nežádoucích účinků

Pečlivé monitorování nežádoucích účinků, jasná profylaktická opatření (trombóza, herpes zoster, infekce obecně, zácpa,...) a včasné zastavení léčby či včasná redukce dávky jsou efektivní kroky s cílem minimalizovat vedlejší účinky léčby (tab. 7. 1). Zastavení a včasná redukce dávky jsou zvláště v ochraně nemocného před polékovou neuropatií jediné možné účinné rozhodnutí lékaře. Cílem je udržení kvality života i po ukončené léčbě. Především tedy „nevyrobit“ těžší formu neuropatie a obecně minimalizovat stupně 3–4 nežádoucích účinků. Podobně dnes platí pro režimy s carfilzomí-

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Tab. 7. 1. Léčebný algoritmus pro nemocné s MM nad 65 let podle rizikových faktorů

Dávka úrovně 0	Dávka úrovně -1	Dávka úrovně -2
Lenalidomid 25 mg/denně den 1-21/4 týdny	15 mg/denně den 1-21/4 týdny	10 mg/denně den 1-21/4 týdny
Thalidomid 100 mg/denně	50 mg/denně	50 mg obden
Bortezomib 1,3 mg/m ² den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,0 mg/m ² den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,3 mg/m ² den 1, 15/4 týdny
Melphalan 0,2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,15 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,10 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů
Prednison 2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1,5 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů

[modifikace podle Palumbo, NEJM 2011]

Rizikové faktory jsou mírná, střední nebo vysoká slabost či chatrnost vyžadující pomoc v běžném životě, v praxi i zhoršený status performance; další interní nemoci (porucha funkce některého z důležitých orgánů – srdce, ledviny, plíce, játra, jiné).

Dávka úrovně 0 je standardní dávkou pro běžné nemocné bez rizikových faktorů; dávka úrovně -1 je vstupní dávka u nemocných s jedním rizikovým faktorem; dávka úrovně -2 je vstupní dávka u nemocných s jedním rizikovým faktorem a nežádoucími účinky léčby st. 3-4. mimo hematologické.

bem u nemocných s predispozicí pro srdeční selhání v anamnéze.

H. Ekonomické a racionální používání léků

Naše doporučení již v roce 2009 a 2012 měla v sobě zabudovaný přísný racionální aspekt, který výrazně ekonomizuje léčbu. S ohledem na skutečnost, že v různých randomizovaných studiích je interval cyklů jiný (21, 28, 45, 62 dnů), je potřeba se při v ČR zavedených 28denních cyklech řídit vždy maximálním počtem aplikací (např. pro bortezomib se jednalo o maximálně 52 aplikací (studie VISTA).

V relapsu onemocnění se poprvé v hematoonkologii používají velmi účinné kombinace se dvěma drahými léky, které významně zvyšují náklady na léčbu. U MM nemáme k dispozici biomarkery, s jejichž použitím bychom dokázali dopředu určit nemocné, u kterých daná léčba bude účinná. Na druhou stranu nemocní dosahující dobré léčebné účinnosti v relapsu onemocnění mají významně delší dobu do progresu a celkové přežití oproti nemocným s minimální léčebnou odpovědí nebo stabilním onemocněním. Ve všech randomizovaných studiích s novými účinnými léky se pohybuje medián do dosažení první léčebné odpovědi mezi 1-2 měsíci [Dimopoulos, 2016 a 2016; Gay, 2017; Lonial, 2015; Moreau, 2016; Palumbo, 2016; San Miguel, 2014; Stewart, 2015]. Považujeme proto za jedno z možných řešení ekonomizujících léčbu využívat testování léčeb-

né účinnosti pomocí dvou vstupních cyklů léčby v rámci „risk-sharing“ programů (programů sdíleného rizika) ve spolupráci plátců zdravotní péče s farmaceutickými firmami a následně hradit léčbu z rozpočtu jen u nemocných, u nichž bude po dvou cyklech léčby evidentní, že nemoc není rezistentní na léčbu (změna trendu vývoje paraproteinu ve smyslu nejméně zastavení nárůstu). Toto je názor expertů při reflexi stoupajících nákladů v hematoonkologii a nemůže být odborným doporučením. Jde o nástroj, který by ekonomizoval léčbu zvláště u pozdních relapsů onemocnění a vyžaduje koordinaci nad rámec těchto doporučení.

I. Respekt k biologii onemocnění a individualitě nemocného

U výrazně předlžených nemocných platí individuální postup s cílem dlouhodobější kontroly onemocnění. I stabilizace onemocnění na více než 6 měsíců s individuálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávání, lze považovat u nemocných v pátém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejichž výsledky by vedly ke stanovení jasných pravidel léčby u pokročilých onemocnění. Existuje však soubor pravidel pro více předlžené nemocné a pro tzv. fragilní (křehké) nemocné s řadou jiných interních onemocnění, které musí zkušený hematolog využívat [Palumbo, 2011].

7. 4 Volba optimální léčby

Zde uvádíme přehled doporučených možností léčby na základě *evidence based medicine*. Režimy s nejúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Jednotlivé klíčové citace jsou uvedeny u léků v kapitolách 9–11.

7. 4. 1 Volba úvodní léčby – primoléčby

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v primoléčbě mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi následujícími možnostmi, přičemž platí obecné pravidlo, že trojkombinace s využitím dvou nových léků jsou účinnější než dvojkombinace.

- Léčba lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (RVD) je velmi účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Oba léky jsou registrovány pro primoléčbu. Režim RVD slouží jako referenční režim v kontrolním rameni řady randomizovaných studií.

(Jde o režim preferovaný z odborného pohledu. Bohužel žádná z firem tento režim neregistrovala v primoléčbě v EU, vyžaduje schválení SÚKL nebo odsouhlasenou úhradu zdravotní pojišťovny).

- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (VMP) je účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Přidání daratumumabu k režimu VMP významně zlepšuje výsledky léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Léčba lenalidomidem s dexametazonem je účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Druhou možnost, tj. kombinaci lenalidomidu s melfalanem a prednisonem a udržovací léčbou lenalidomidem, nedoporučujeme, třebaže použití tohoto režimu v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Je nutné podotknout, že existuje bezpečnostní důvod – tj.

riziko možné zvýšené četnosti sekundárních primárních nádorů při použití této kombinace (viz kapitola o lenalidomidu).

- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem byla dříve standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek, a to na základě metaanalýzy randomizovaných klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V této době je to režim poslední volby z výše uvedených režimů z důvodů nižší účinnosti a především souvisejících významných nežádoucích účinků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Režimy výše uvedené se záměnou alkylační látky (melfalan za cyklofosfamid). Třebaže nejsou k dispozici srovnávací studie se záměnou těchto látek, režimy s cyklofosfamidem jsou podobně účinné jako režimy s melfalanem a v řadě případů jsou lépe tolerované (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Kombinované režimy s lenalidomidem a bortezomibem nebo thalidomidem a bortezomibem nebo nejméně s jedním z těchto léků, střední dávkou glukokortikoidu a případně cytostatikem, které nepoškozuje kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, cyklofosfamid). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Kombinace nových léků s kortikoidy v případě, že je oprávněné se domnívat, že kombinovanou léčbu by nemocný netoleroval (např. vstupní cytopenie) – stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Bendamustin je účinnější než melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V primoléčbě jej rezervujeme pro případy, kdy použití cyklofosfamidu nebo melfalanu není optimální (polyneuropatie, renální insuficience nebo hepatopatie – viz kapitola o bendamustinu).

7. 4. 2 Volba léčby relapsu či rezistentního onemocnění

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v relapsu mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

Volba léčby v relapsu onemocnění obsahuje nové léčebné režimy nebo opakování stejné léčby použité dříve v primoléčbě. K dispozici je tedy řada možností. V případě opakování podobné léčby jako v předchozí

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

léčebné linii zaleží především na předchozí době od ukončení léčby do relapsu onemocnění, pokud byla tolerance režimu dříve dobrá. Pro klinickou praxi lze zjednodušit pravidla pro opakování léčby, jak je uvedeno dále (A–D), s následujícím upozorněním: jde o názor expertů a doporučení, pokud jsou k dispozici podobně účinné režimy. Zatímco optimální postupy pro primoléčbu jsou jasně dané, v případě relapsu onemocnění existuje větší počet možností léčby. Platí, že pokrok v poslední době byl významný, tedy nové dostupné kombinované režimy od roku 2018 jsou významněji účinné než historicky zavedené. Naopak, přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií využívajících autologní transplantaci v relapsu onemocnění [Cook, 2016] je názorem expertů na základě retrospektivních analýz, že je použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění velmi účinnou léčebnou strategií a měla by být využívána častěji, než tomu je doposud [Giralt, 2015].

A. Rezistence na léčbu (progrese kdykoliv) znamená jednoznačnou nutnost neprodlené změny režimu, je-li takový k dispozici. Refrakternost zahrnuje i stavy, kdy onemocnění progreduje do 60 dnů od ukončení léčby.

B. Relaps do 1 roku od ukončení (ne zahájení!) léčby. V tomto případě řešíme pozdní problém „překonání rezistence na léčbu“ = opakovat předchozí léčbu není vhodné, pokud existují jiné dostupné léčebné možnosti.

C. Relaps 1–2 roky od ukončení léčby. Opakovat předchozí léčbu je možné, ale pravděpodobně je vhodnější zvolit režim jiný.

D. Relaps po delší době od ukončení léčby než 2 roky. Opakovat předchozí léčbu je možné, zvláště pokud jde o relaps po řadě let.

Pro relaps onemocnění máme k dispozici následující léčebné možnosti:

- Kombinovaný režim s bortezomibem a thalidomidem je účinnější než režim s jedním z léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Lenalidomid v kombinaci nejméně s dexametazonem je účinný režim v případě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Bendamustin může nahradit melfalan nebo cyklofosfamid v případě prokázané rezistence nebo v podobných případech jako v primoléčbě. Je součástí kombinovaných režimů nejčastěji s proteasomovým inhibítorem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Carfilzomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Daratumumab v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

- Panobinostat v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Pomalidomid s dexametazonem je účinný režim v případě 2. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Přidání dalšího léku do trojkombinace (např. bortezomib nebo cyklofosfamid) může významně zvýšit léčebný potenciál režimu, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

- Daratumumab v monoterapii je účinný režim v případě 3. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Přidání dalšího léku do trojkombinace (např. nejméně dexametazonu) může významně zvýšit léčebný potenciál režimu, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

U všech režimů je možné zvolit možnost konsolidace pomocí myeloablativního režimu (melfalan 100–200 mg/m²), resp. autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Může být proveden nejlépe u dvou skupin nemocných:

a) těch nemocných, u kterých máme v léčebném plánu dosažení kompletní remise i v relapsu onemocnění a po moderní léčbě zůstává stále zbytkové onemocnění;

b) u nemocných, kde se nám nepodaří moderními kombinacemi dosáhnout aspoň parciální remise onemocnění (názor expertů).

V případě rezistence na dostupnou léčbu je kombinace kortikoidu s malou dávkou cyklofosfamidů zpravidla nezátěžující akceptovatelnou paliativní léčebnou modalitou, pokud se lékař nerozhodne léčbu ukončit.

7. 4. 3 Výběr režimu v relapsu onemocnění

Toto téma se po zavedení několika dalších účinných režimů stalo velmi diskutovaným tématem. Naše vlastní limitované zkušenosti s novými režimy nedovolují vydat jednoznačná doporučení. Na základě informací od expertů ze zemí, kde režimy již delší dobu používají, lze potvrdit, že jde o stále se vyvíjející téma s objevováním stále nových souvislostí. **Při volbě léčby je vždy třeba zohlednit preference a individuální potřeby pacienta.**

Podstatné je, že vedle výběru nemocného můžeme jistě pro nemocné v 1.–3. relapsu najít kombinovaný režim, na který bude dobře léčebně reagovat a bude jej dobře tolerovat (čím hlubší remise tím lépe; dosažení velmi dobré parciální remise by mělo být minimálním cílem; jde jen o názor expertů vyplývající z PFS intervalů dosažených v závislosti na léčebné odpovědi). Je možné zdůraznit, že některé léky mají mimořádně silný protimyelomový efekt a měly by být asi upřednostněny v kombinaci například při vysoce agresivním rychlém relapsu onemocnění (např. carfilzomib, anti-CD38 protilátka). U všech nových léčebných kombinací však první léčebný účinek můžeme pozorovat v mediánu 1–2 měsíců. Jde tedy brzy kvalifikovaně posoudit, zda je na lék nemocný citlivý, třebaže maximálního léčebného účinku dosahují různé kombinace v různé době od zahájení léčby. Autologní transplantace by měla být vždy zvažována jako možná součást léčebné strategie.

7. 5 Výběr režimu u nemocných s vysoce rizikovým („high-risk“) mnohočetným myelomem

7. 5. 1 Definice vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“)

Nejprve definování skupiny nemocných, které považujeme za nemocné s horší prognózou na základě FISH vyšetření (dále jen „high-risk MM“). Označení „high-risk“ souvisí s přežitím ≤ 3 roky v případě nemocných vhodných pro transplantaci a přežitím ≤ 2 roky u nemocných nevhodných pro provedení transplantace [Sonneveld, 2016]. Je logické, že se tato definice bude časem měnit tak, jak nové léčebné kombinace posouvají celkové přežití.

IMWG v roce 2014 navrhlo definovat „high-risk“ skupinu nemocných na základě přítomnosti cytogenetických aberací (t(4;14), t(14;16) a del(17/17p)) [Chng, 2014]. Je však řada dalších studií analyzujících tuto problema-

tiku, na jejichž základě vznikl komplexnější návrh považovat za „high-risk“ všechny nemocné s translokacemi t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p) a nonhyperdiploidním karyotypem u nově diagnostikovaných MM. Rovněž zisk (1q) asociovaný s del(1p) zhoršuje prognózu. Kombinace ≥ 3 abnormalit znamená „ultra-high-risk“ HR stav s méně než 2letým přežitím [Sonneveld, 2016]. Pokud jde o izolovanou změnu, nemusí jít o zvýšené riziko. Dvě přítomné změny však znamenají „high-risk“ MM. Je jednoznačné, že kombinace těchto změn, resp. mnohočetné změny znamenají zpravidla tu nejhorší možnou prognózu tzv. „ultra-high risk“ s přežitím kratším dvou let [Sonneveld, 2016; Shah, 2018]. Naopak je dobře přidat do panelu vyšetření t(11;14), která značí dobrou prognózu.

Kombinované indexy zahrnují i ISS systém a někdy hodnotu LDH [Avet-Loiseau, 2013; Palumbo, 2015]. Všechny prognostické systémy mají své limity – tedy mají jistý stupeň chybovosti. Je nutné zdůraznit, že v relapsu onemocnění se profil chromozomálních abnormalit může dále vyvíjet a měnit. Je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou.

7. 5. 2 Stávající významné údaje o léčbě „high-risk“ u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem (NDMM) a relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM)

V každé kapitole u nových léků je uveden přínos daného léku v odstavci „jiná závažná pozorování“, pokud jsou k dispozici publikované údaje. Ve většině klinických studií jsou publikované výstupy PFS a OS u podskupin nemocných s translokacemi a del(17/17p). Výjimečně je někdy uveden zisk (1q).

Data v primoléčbě u NDMM nejsou zcela jednoznačná, ale léčebné režimy s bortezomibem nebo s bortezomibem a lenalidomidem mohou zlepšit celkové výsledky u nemocných s t(4;14) [Sonneveld, 2016]. Podobně to platí o indukční léčbě na bázi bortezomibu a tandemové autologní transplantaci, která zlepšuje výstupy u „high-risk“ nemocných, zvláště pak s t(4;14) [Sonneveld, 2016]. Naopak režim Rd s kontinuálním podáním lenalidomidu není vhodný v primoléčbě u „high-risk“ nemocných [Avet-Loiseau, 2015; Benboubker, 2014; Facon, 2018].

V relapsu, u nemocných s RRMM, lze pozorovat na základě nepřímého (mezi studiemi) a přímého (mezi randomizovanými rameny studií) jen malý přínos dvojkombinace s novým lékem oproti kontrolnímu rameni (< 3 měsíce) [Chng, 2017]. V případě trojkombinace, zvláště v případě kontrolního ramene Rd, dochází ke klinicky významnému prodloužení doby do progresu (PFS) [Avet-Loiseau, 2016; Dimopoulos, 2016 a 2016;

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Gay, 2017; Lonial, 2015; Moreau, 2016; Palumbo, 2016; San Miguel, 2014; Stewart, 2015]. Přidání nových léků k základu Rd bylo vždy významným klinickým přínosem, v případě přidání carfilzomibu o 9 měsíců (HR 0,70; $p < 0,0001$), v případě ixazomibu o 12 měsíců (HR 0,543; $p = 0,02$), v případě přidání daratumumabu 12,4 měsíce (HR: 0,53; $p = 0,09$), v případě přidání elotzumabu o 7,5 měsíce (HR 0,63). Přidání nových léků k základu Vd bylo klinickým přínosem v případě daratumumabu o 4 měsíce (HR 0,45; $p = 0,005$) [Weisel, 2017], pravděpodobně v případě panobinostatu (HR 0,47; pro malý počet nemocných statisticky nehodnotitelné a přínos v měsících neudán).

Lze shrnout, že byl pozorován významný klinický přínos trojkombinací u skupiny „high-risk“, třebaže s výjimkou ixazomibu, u kterého byl PFS podobný jako u celkové populace ve studii, byly výstupy ve standardní skupině a celé populaci vždy lepší. To znamená, že tyto režimy nepřekonávají negativní prognostický význam „high-risk“ chromozomálních abnormalit, ale klinicky významně zlepšují prognózu této skupiny. Pozorování u ixazomibu by mělo být validované, neboť jde o klinicky významné zjištění. Nejúčinnější trojkombinace by měly být použité u vysoce rizikových nemocných na místo dvojkombinací.

7. 5. 3 Doporučení: pro diagnostiku a léčbu vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“) nemocných s mnohočetným myelomem

• Pro identifikaci podskupiny nemocných s vysokým rizikem pro krátké celkové přežití (tzv. „high-risk“ MM) je vhodné vstupně vyšetřit na myelomových buňkách všechny dostupné rizikové translokace IgH (t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), zisk (1q21) a stanovit, zda jde o hyperdiploidní karyotyp. Za nezbytné minimum lze považovat (t(4;14), t(14;16) a del(17p) a zisk (1q21). (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

• „Ultra-high-risk“ skupinu identifikují komplexní změny karyotypu.

• Změny se v čase vyvíjejí, proto je vhodné vyhodnotit tyto změny i před léčbou relapsu onemocnění.

• U „high-risk“ podskupiny nemocných s MM by neměly být používány dvojkombinace léků, naopak by měly být použity nejméně nejúčinnější dostupné trojkombinace. Toto platí pro novou diagnózu i relaps onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

• V primoléčbě při přítomnosti t(4;14) by měl být součástí léčebné strategie bortezomib a v indikovaných případech tandemová autologní transplantace. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

7. 6 Nejdůležitější změny oproti doporučením z roku 2012

1. Lenalidomid a bortezomib jsou doporučeny používat i současně v indukční fázi onemocnění jak v primoléčbě, tak v relapsu onemocnění. Použití této kombi-

Tab. 7. 2 Přehled doporučených léčebných režimů

Nová dg.	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD	MEL 200mg/m ² 1-2x	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100 mg/m ²	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
1.-2. relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 200 mg/m ² 1-2x	-	-
Nevhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 100 mg/m ²	-	-
≥ 3. relaps	Indukce Stejně režimy jako v 1.-2. relapsu + PD, C-PD, Pano-VD, Daratumumab, Bendamustin-VD/D	Myeloablace MEL 100-200 mg/m ²	Konsolidace -	Udržovací léčba -

*AT – autologní transplantace

Nově diagnostikovaný pacient s MM - program JUNIOR

**4x indukční režim
VRD/VTD/VCD**

STIMULAČNÍ REŽIM

Režim dle zvyklosti pracoviště + G-CSF 5-10 μ g/kg
Sběr štěpu dostatečný na nejméně 2 autologní transplantace

AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE
melfalan 200mg/m²

Léčebná odpověď PG nebo SD

Režim
s bortezomibem
nebo lenalidomidem
a dexamethasonem
spolu s novým
lékem nebo
experimentální
léčba, zvážení
allograftace

Léčebná odpověď lepší
než SD

DRUHÁ *
AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE
melfalan 200mg/m²
(pouze u „*high-risk*“ MM, zvážit pokud
není dosaženo CR)

Konsolidace
2-4 cykly kombinované
léčby nejlépe jiného
složení než v indukci
(nebo VTD/VRD/VCD)

Udržovací léčba lenalidomidem 10mg
(po 3 měsících dle tolerance lze zkusit 15mg;
názor na délku léčby se bude vyvíjet)

*Jak autologní transplantace, tak konsolidace jsou možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise (kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie).

Schéma 1. Primoléčba onemocnění u nemocných vhodných k autologní transplantaci

Vysvětlivky: MM – mnohočetný myelom; VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon; VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující růstový faktor; PG – progres; SD – stabilní onemocnění; CR – kompletní remise.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

nace k lednu 2018 nebylo registrováno a vyžaduje proto souhlas zdravotní pojišťovny.

2. Posun v léčebném cíli zvláště u relapsu onemocnění. Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení kompletní léčebné odpovědi (CR) potvrzené průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie v případě primoléčby a prvního relapsu onemocnění. Optimálním cílem je dosažení negativy MRD, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití

3. Zařazení 6 nových léků do léčby relapsu onemocnění.

4. Poprvé existuje doporučení pro léčbu prognosticky nepříznivých myelomů na základě FISH analýzy.

7. 7 Rozhodovací algoritmy léčby a léčebné protokoly

Tabulka 7. 2 a Schéma 1 uvádějí základní možnosti léčby. Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehled je v tabulce 7.3, jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG“ na webových stránkách CMG. Stávající platná verze a aktualizace jsou ke stažení z www.myeloma.cz (sekce mnohočetný myelom/guidelines/aktuální protokoly).

7. 8 LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311–1320.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
3. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. International Myeloma Working Group. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013;27(3):711–717.
4. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174–1180.
5. Avet-Loiseau H, Hulin C, Benboubker L, et al. Impact of cytogenetics on outcomes of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with continuous lenalidomide plus low-dose dexamethasone in the first (MM-020) trial. *Blood* 2015;126:730.
6. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;135:158–164.
7. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
8. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-

dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9–19.

9. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e340–e351.

10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.

11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–1331.

12. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:519–527.

13. Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–1298.

14. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood* 2018;131:301–310.

15. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210–2221.

16. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475–2482.

17. 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.

18. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2039–2051.

19. Hajek R, Spicka I, Scudla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patients after autologous transplantation. *Blood* 2007;110:531.

20. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Velcade/Dexamethasone

(Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007;110:450.

21. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e431–e442.

22. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.

23. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012;120:1067–1076.

24. Krejci M, Buchler T, Hajek R, et al. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:159–164.

25. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, et al. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol* 2011;86:18–24.

26. 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.

27. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077–2084.

28. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412–5417.

29. Landgren O, Owen RG. Better therapy requires better response evaluation: Paving the way for minimal residual disease testing for every myeloma patient. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:14–20.

30. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–631.

31. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2011;16:388–403.

32. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29:1721–1729.

33. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934–941.

34. 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.

35. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.

36. Minarik J, Pavlíček P, Pour L, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0123866.

37. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127:2569–2574.

38. 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:iv52–iv61.

39. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–1634.

40. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011;117:4696–4700.

41. 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.

42. Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1627–1633.

43. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3059–3068.

44. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101–5109.

45. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–1060.

46. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.

47. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.

48. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.

49. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:74.

50. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenali-

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

domide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461–1469.

51. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.

52. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Frontline therapy with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, KRd consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients: primary results of the Intergroupe Francophone Du Myélome (IFM) KRd Phase II Study. *Blood* 2016;128:1142.

53. San-Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.

54. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–1206.

55. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in

newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia* 2018;32:102–110.

56. Shaughnessy JD Jr, Haessler J, van Rhee F, et al. Testing standard and genetic parameters in 220 patients with multiple myeloma with complete data sets: superiority of molecular genetics. *Br J Haematol* 2007;137:530–536.

57. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–2962.

58. Sonneveld P, Beksac M, Holt B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016;128:242.

59. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.

60. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399–1406.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Tab. 7. 3 Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy)

VTD w (weekly 0 týdně) á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/ s. c.	den 1, 8, 15, 22
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
VTD intenzifikovaný á 21 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně, den 1–21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 4, 8, 11 (15)
(*dex. v celkové dávce 160 mg/den v alternativním dávkování, den 1–4)			
VTD-PACE á 28 dní			
Bortezomib	1,0 mg/m ² s.c.	den 1, 4, 8, 11	
Dexametazon	40 mg p. o.	den 1– 4	
Thalidomid	100 mg p. o.	den 1–28	
Cisplatina	10 mg/m ² i. v.	den 1–4	
Cyklofosamid	400mg/m ² i. v.	den 1–4	
Etoposid	40 mg/m ² i. v. inf.	den 1–4	
Doxorubicin	10 mg/m ² i. v.	den 1–4	
VMP w (weekly) á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Alkeran	6–9 mg/m ² /den p. o.	den 1–4	
Prednison	1–2 mg/kg/den p. o.	den 1–4	
VMP intenzifikovaný á 21 dní			
Bortezomib*	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 4, 8, 11 (C1–C4)
Alkeran	6–9 mg/m ² /den p. o.		den 1, 8 (C5–C9)
Prednison	60 mg/m ² /den p. o.		den 1–4 (každý lichý cyklus)
			den 1–4 (každý lichý cyklus)
(*bortezomib maximálně 52 aplikaci)			
VD á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
VP á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Prednison	1–2 mg/kg/den p. o.		den 1–4
CVD w á 28 dní			
Cyklofosamid	500 mg/m ²	i. v.	den 1 a 15
	625 mg/m ²	p. o.	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
CVD w (CFA p. o.) á 28 dní			
Cyklofosamid	50 mg	p. o.	kontinuálně
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Tab. 7. 3 Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 53

BDD (vhodný u renálního selhání, intenzivní) á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Adriamycin	9 mg/m ² /den	i. v.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Dexametazon	40 mg/den nebo	p. o./i. v. 40 mg/den	den 1-4, 15-18 i. v.
RD á 28 dní			
Lenalidomid	10-15-25 mg/den	p. o.	den 1-21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
V-RD á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Lenalidomid	10-15-25 mg/den	p. o.	den 1-21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
I-RD á 28 dní			
Ixazomib	4 mg	p. o.	den 1, 8, 15
Lenalidomid	10-15-25 mg/den	p. o.	den 1-21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
KRD á 28 dní			
Carfilzomib	20 mg/den i. v. (maximálně 44 mg) 27 mg/den i. v. (maximálně 60 mg)		den 1 + 2 (C1) den 8 + 9, 15 + 16 (C1) den 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16 (C2-C12)
Lenalidomid	10-15-25 mg/den	p. o.	den 1 + 2, 15 + 16 (od 13. cyklu) den
Dexametazon*	40 mg/den	p. o./i. v.	1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
KD á 28 dní			
Carfilzomib	20 mg/den i. v. (maximálně 44 mg)	den 1 + 2 (C1)	
	56 mg/m ² i. v. (maximálně 123 mg)	den 8 + 9, 15 + 16 (C1)	
Dexametazon	20 mg/den p. o. nebo i. v. 56 mg/m ² i. v. (maximálně 123 mg)	den 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16 (od C2)	
PD á 28 dní			
Pomalidomid	4 mg/den	p. o.	den 1-21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o./i. v.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
C-PD á 28 dní			
Pomalidomid	4 mg/den	p. o.	den 1-21
Cyklofosfamid	400 mg (nebo 50 mg)	p. o.	den 1, 8, 15
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1-28)
		p. o./i. v.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
Daratumumab á 28 dní			
Daratumumab	16 mg/kg	i. v. inf.	1x týdně – týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny – týden 9 –24 (C3-C6) 1x za 4 týdny – od 25. týdne (od C7)

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Tab. 7. 3 Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 54

Dara-VD á 21 dní			
Daratumumab Bortezomib Dexametazon*	16 mg/kg 1,3 mg/m ² i. v. bolus /s. c. 20 mg/den p. o.	i. v. inf.	den 1, 8, 15 (C1-C3) den 1 (C4-C8) 1x za 4 týdny (od C9) den 1, 4, 8, 15 (C1-C8) den 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12 (C1-C8) den 1, 8, 15
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
Dara-RD á 28 dní			
Daratumumab Lenalidomid Dexametazon*	16 mg/kg 10-15-25 mg/den p. o. 20 mg/den p. o./i. v.	i. v. inf.	1x týdně – týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny – týden 9-24 (C3-C6) 1x za 4 týdny – od 25. týdne (od C7) den 1-21 den 1 + 2, 8 + 9, den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
Elo-RD á 28 dní			
Elotuzumab Lenalidomid Dexametazon*	10 mg/kg 10-15-25 mg/den 20 mg/den p. o./i. v.	i. v. inf. p. o.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2) den 1 a 15 (od C3) den 1-21 15 + 16, 22 + 23 den 1 + 2, 8 + 9, den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
Pano-VD á 21 dní			
(≤ 75 let, C1-C4): Panobinostat Bortezomib Dexametazon	20 mg cps. p. o. 1,3 mg/m ² s. c. 20 mg tbl. p. o.	den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1, 4, 8, 11 den 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12	
(>75 let C1-C4 a pro všechny pacienty od C5)			
Panobinostat Bortezomib Dexametazon	20 mg cps. p. o. 1,3 mg/m ² s. c. 20 mg tbl. p. o.	den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1 a 8 den 1 + 2, 8 + 9	
Režim s bendamustinem – nahrazující jinou alkylační látku á 28 dní			
Bortezomib Bendamustin Dexametazon	1,3 mg/m ² 70 mg/m ² /den (maximálně 140 mg) i. v. 20-40 mg/den	i. v. bolus/s. c. den 1, 2 p. o. nebo	den 1, 4, 8, 11 (15) den 1, 4, 8, 11 (15)
BD á 28 dní			
Bendamustin Dexametazon*	120 mg/m ² /den i. v. 40 mg/den p. o.	den 1, 2 (1, 15) den 1, 8, 15, 22	
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
CTD á 28 dní			
Cyklofosfamid Thalidomid Dexametazon*	500 mg/m ² 625 mg/m ² 200 mg/den 40 mg/den	i. v. p. o. p. o. p. o./i. v.	den 1 a 15 kontinuálně den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Tab. 7. 3 Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 55

CTD (CFA p. o.) á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg	p. o.	kontinuálně
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
Dexametazon*	40 mg/den	p. o./i. v.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
MPT á 28 dní			
Alkeran tablety	6–9 mg/m ² /den	p. o.	den 1–4
Prednison	1–2 mg/kg/ den	p. o.	den 1–4
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
CP á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg/den	p. o.	kontinuálně
Prednison	20 mg/den	p. o.	obden
R – udržovací léčba á 28 dní			
Lenalidomid	10 mg/den	p. o.	den 1–21
T – udržovací léčba á 28 dní			
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	den 1–28
MOBILIZACE			
C+G-CSF			
Uromitexan 1000 mg (fixně)			den 1
Cyklofosfamid 2500 mg/m ²			den 1
Uromitexan 4000 mg (fixně)			den 1
G-CSF 10 µg/kg/den			ode dne + 5
ARA+G-CSF			
ARA-C	400 mg/m ² á 12 h		den 1–2
G-CSF	10 µg/kg/den		ode dne +5