

MNOHOČETNÝ MYELOM (MM) tvoří asi 10 % všech hematologických nádorových onemocnění a přes všechny pokroky v léčbě patří i na začátku nového tisíciletí mezi nevyléčitelná nádorová onemocnění. Základní diagnostické postupy u mnohočetného myelomu zůstávají po dlouhá desetiletí téměř nezměněny. Pro stanovení prognózy nemocných je dnes však potřeba řada specializovaných vyšetření. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu vypracovaná Durimem a Salmonem v 70-tých letech jsou stále platná. Technický pokrok reprezentovaný využitím magnetické rezonance dnes umožňuje časně zachycení postižení skeletu. Podobný trend lze sledovat při rozhodování optimálního času pro zahájení léčby, přestože nejsou k dispozici údaje o pozitivním vlivu časné zahájené léčby na dlouhodobé přežití kromě negativního vlivu nenávratně poškozených ledvin. Profesor Z. Adam v tomto supplementu uvádí a komentuje doslovný překlad „guidelines“ anglických kolegů, jejich kritérií pro stanovení diagnózy a zahájení léčby u MM, včetně významu a rozhodování pro využití jednotlivých léčebných modalit. Tento text je vzorem a základem pro tvorbu nových standardů léčby mnohočetného myelomu v České republice, neboť naše postupy jsou téměř totožné. K dispozici je stručný komentář a srovnání s našimi standardními postupy v rámci České myelomové skupiny. Všechny kolegy, kteří léčí pacienty s mnohočetným myelomem vybízíme k diskusi a spoluúčasti na tvorbě nových českých *guidelines* pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Chtěli bychom je vypracovat na základě *guidelines* Anglické hematologické společnosti a vašich připomínek. V definitivní podobě budou představeny veřejnosti příští rok na Hematologických dnech v Olomouci.

Výzkum zaměřený na oblast etiologie a patofyziologie mnohočetného myelomu je ve světě intenzivní. Dnes se zdá, že ke klonálnímu vývoji dochází až v pozdní fázi zrání B lymfocytů. Upřesňování významu prognostických faktorů pro nemocné léčených konvenční i transplantační léčbou a hledání nových nezávislých prognostických faktorů a prediktorů léčebné odpovědi přinesl nutnost provedení kvalitního cytogenetického vyšetření. Příkladným vyhodnocením delece chromozomů 13, jakožto silného prognostického faktoru. Pokrok v molekulární biologii a metodika ke studování významu jednotlivých genů či skupin genů je zjevný. Nezbytné technologické vybavení není dostupné ve všech centrech a stále důležitější se zdá spolupráce mezi jednotlivými lékaři a referenčními centry, které mají technologické zázemí a možnost vyhodnocení řady nově zkoumaných prognostických faktorů. Nezbytné je vyšetření před zahájením léčby, význam sledování cytogenetických a molekulárně-genetických změn dynamicky v průběhu léčby není ještě upřesněn.

Na konci devadesátých let minulého století se autologní transplantace stala všeobecně akceptovaným a rozšířeným postupem první volby u všech vhodných nemocných s mnohočetným myelomem. Třebaže se tento postup může vědecky opřít doposud jen o výsledky jedné ukončené randomizované studie francouzských kolegů IFM 90, retrospektivní analýzy dat publikované řadou světových týmů ukazují na značný přínos zařazení autologní transplantace pro nemocné s mnohočetným myelomem. Nelze však zapomínat na data španělské myelomové skupiny prokazující srovnatelné výsledky dosažené konvenční léčbou u nemocných, kteří by mohli být kandidáti transplantační léčby a nemají žádný ze standardních negativních prognostických faktorů. V našich podmínkách podobné soubory poprvé retrospektivně srovnal tým profe-

sora Ščudly a údaje naznačují přínos autologní transplantace v našich podmínkách, byť délka přežití u nemocných podstupujících autologní transplantaci není dostatečná k definitivním závěrům. Přesto práce týkající se konvenční léčby z pera profesora Ščudly zasluhují pozornost čtenářů, jakožto vzorové zpracování problematiky léčby mnohočetného myelomu. Mimořádně kvalitní retrospektivní zpracování souboru téměř 300 nemocných léčených konvenční léčbou na olomouckém pracovišti profesora Ščudly s vyhodnocením potenciálu různých stážovacích systémů a vyhodnocením síly konvenčních i potencionálních prognostických faktorů reprezentuje největší soubor nemocných s MM u nás. Sledováním osudu nemocných po dobu více než 10 let s možností stanovení kvalitních parametrů dlouhodobého přežití v ČR nabývá práce nejvyšší možné kvality a říká si o mezinárodní uznání.

Jak dokumentují výsledky studie 4W České myelomové skupiny probíhající ve třech transplantačních centrech v ČR, práce kolegů z Hradce Králové uveřejněné v tomto supplementu Kliniké onkologie a podobně práce pražských kolegů doposud in extenso ještě nezveřejněné, stala se autologní transplantace u nemocných s MM rutinní léčebnou metodou první volby v druhé polovině devadesátých let i v České republice. Možnost velmi efektivního opakování transplantace v případě nové aktivity onemocnění ještě umocňuje význam této léčebné metody. Rozbor našich prvních zkušeností je obsahem zde uvedeného sdělení. Popisovaný T-2 model by mohl být zajímavým modelem pro testování perspektivních léčiv. V České republice byly postupy vedoucí k prodloužení života nemocných s MM zařazeny velmi časně do rutinní praxe. Lékaři, kteří stále ještě upřednostňují v dnešní době u nemocným vhodným k transplantační léčbě (zpravidla do 65 let) jen konvenční terapii, nabízejí svým nemocným podobnou šanci na přežití jako v osmdesátých letech. Je možné, že tak své nemocné ochuzují v průměru nejmenší o jeden rok života. Překvapivě se tak děje stále nejméně ve 20% - 30 % případů, což zpravidla není ve prospěch nemocného. Edukační činnost včetně tohoto supplementu nabízí dostatečný podklad pro rozhodování o současné optimální léčebné strategii, včetně nezbytnosti stanovení prognostických faktorů.

Angiogeneze, novotvorba cév, se v devadesátých letech ukázala být důležitým faktorem v patogenezi mnohočetného myelomu. Důležitějším zjištěním je skutečnost, že anti-angiogenní léky a imunomodulační léky reprezentované nejprve thalidomidem, jsou mimořádně účinné u refrakterního onemocnění. Od prvního sdělení dr. Singhal publikované v roce 1997 proběhla desítky studií u refrakterních či relabujících onemocnění s velmi dobrými reprodukovatelnými výsledky a dosažením léčebné odpovědi u 1/3 nemocných v monoterapii a asi u 2/3 nemocných u kombinací thalidomidu s dexametazonem. Od začátku nového tisíciletí byla zahájena řada klinických studií fáze III, která srovnávají současný „zlatý standard“, autologní transplantaci, s podobným postupem, ale se zařazením thalidomidu do indukční či udržovací fáze léčby. Nejméně 5-7 let bude trvat, než dostaneme odpověď na otázku, zda léčebné režimy s thalidomidem překonají ty nejlepší současné. Naše první zkušenosti prezentované v tomto supplementu docentem I. Špičkou ukazují na dobrou účinnost, ale rovněž nezanedbatelnou toxicitu léčby thalidomidem. Rovněž však ukazují naši částečnou nepružnost, která neumožnila doposud nabídnout tento perspektivní lék více než jen několika desítkám nemocným v naší republice. Povzbudivé je, že jsou již k dispozici nová analoga s menší toxicitou a žádnou teratogenitou, jako například Revimid či Actimid.

Vedle angiogeneze se na konci devadesátých let objevily nové kausální patofyziologické mechanismy a následně na to cílené léky ovlivňující tyto mechanismy. Výrazně se zlepšily metodologické postupy testování potenciálu zkoumaných léčiv. Proto máme dnes k dispozici několik velmi slibných výzkumných léčebných oblastí, které by mohly v léčbě nemocných s mnohočetným myelomem znamenat další zásadní krok. Inhibitor proteosomů PS-341, řada nových imunomodulačních látek (IMiDs – *immunomodulatory drugs*) a řada dalších nově zkoušených léků ve fázi I/II jsou příslibem pro budoucnost. Jejich stručnému přehledu je v suplementu věnováno nezbytné místo. Podobně jako imunoterapii v přehledném sdělení o vakcinační léčbě, jejíž účinnost doposud nenaplnila plně očekávání výzkumníku.

Léčebně preventivní postupy současnosti vyžadují mimořádnou pozornost a specializaci. Jedním z cílů České myelomové skupiny je organizační a edukační činnost vedoucí k vytvoření sítě spolupracujících lékařů, hematologů a onkologů, na vysoké úrovni. Tato činnost se dařila již při realizaci randomizované klinické studie 4W, do níž bylo zařazeno přes 240 nemocných v ČR a SR. Díky této aktivitě byla řada nemocných s MM léčena velmi moderním standardním postupem, autologní transplantací, přičemž kvalita naší práce léčebně i výzkumně dosáhla standardní světové úrovně. To se pozitivně odráží v dlouhodobých výsledcích studie s mediánem doby do relapsu onemocnění pro celý soubor nemocných téměř 50 měsíců dle čtvrté roční analýzy výsledků. Za těmito výsledky je nutné vidět součet jednotlivých individuálních přínosů pro dlouhodobé přežití u konkrétních nemocných, tedy prospěch pro nemocného. To je klíčový cíl naší společné práce, byť se nám rozdíl mezi rameny udržovací léčby (Interferon versus Interferon dexametazon) nepodaří pravděpodobně prokázat. Od vzniku České myelomové skupiny (CMG – *Czech Myeloma Group*) v roce 1996 se stalo několik důležitých změn. V březnu roku 2002 byla zahájena nová klinická studie CMG 2002, jejíž základní kameny jsou velmi podobné, jako ve studii 4W. Studie nabízí všem nemocným ve studii dnešní opti-

mální léčebnou strategii – provedení autologní transplantace. Pokrokem je zapojení téměř všech klíčových center v ČR a SR, tedy studie je mezinárodní a multicentrická. Česká myelomová skupina byla rovněž institucionalizovaná a od června roku 2002 působí jako registrované občanské sdružení. Byl založen „Nadační fond, Česká myelomová skupina“, který od listopadu 2001 pomáhá realizovat některé výzkumné, edukační a benefiční aktivity CMG.

Toto supplementum časopisu Klinická onkologie věnované mnohočetnému myelomu symbolicky uzavírá a hodnotí období konvenční léčby nemocných s mnohočetným myelomem. Současně je dokladem našeho úspěšného společného snažení za posledních 5 let v podobě výborných výsledků studie 4W. Potvrzuje prospěšnost a platnost takové strategie i pro 300 dalších nemocných zařazovaných nejméně 4 následující roky do nové randomizované klinické studie CMG 2002. Zmíněné nové léčebné možnosti jsou pak příslibem pro další zlepšování dlouhodobých výsledků léčby nemocných s mnohočetným myelomem.

Přestože mnohočetný myelom zůstává nevyлéčitelným onemocněním, systematická a koncepční léčba kooperujícího týmu odborníků může zásadně zlepšit kvalitu života i dlouhodobé léčebné výsledky. Budme si vědomi pokroku, který slovy čísel již neznámá méně než 10 % přežívajících nemocných s MM po 10 letech sledování. To platilo pro použití konvenční chemoterapie. Nejlepší výsledky transplantační léčby dnes udávají 50 % přežívajících nemocných v 8 letech (studie Total Therapy II) a naše vlastní studie pozoruje doposud 75 % přežívajících po 4,5 letech sledování. Takových výsledků v rámci celé republiky je však možno dosáhnout jen kombinací usilovné společné práce a individuálního vysoce odborného přístupu ke každému nemocnému.

Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Interní hematoonkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, Brno 639 00
Česká Republika