

účinnější než provedení jedné transplantace (Attal, Banff 2001) s dosažením dlouhodobého přežití . v Total Therapy 1 asi ve 20 % po 10-ti letech (Barlogie Banff 2001). Přesto byla první randomizovaná studie IFM 96 francouzských výzkumníků srovnávající jednu versus dvě transplantace (Attal Banff 2001) podrobena poměrně ostré kritice neboť statistické zpracování studie nebylo přesvědčivé. Další studie řešící tuto problematiku nejsou dostatečně „zralé“ (Cavo Banff, 2001, Goldschmidt, Heidelberg 2001) a na definitivní odpověď si budeme muset počkat. Z dalších studií zaujala velmi elegantní studie italských kolegů (Boccardo, Banff, 2001), kteří z různých pohledů vyhodnocovali léčebnou účinnost a toxicitu poloviční myeloablativní dávky standardně podávané u MM (100 mg/m<sup>2</sup> melifalanu místo 200mg/m<sup>2</sup>). Jejich výsledky zvláště u starších nemocných s MM byli velmi dobré. Zdá se, že použití poloviční dávky výrazně snižuje toxicitu, ale neovlivňuje klinický výsledek (Boccardo, Banff 2001). Rovněž zaujaly dosud nezralá data randomizovaných studií srovnávající konvenční léčbu s transplantační (Child Banff 2001, Bladé Heidelberg, 2001). Zdá se, že přínos transplantační léčby nemusí být až tak velký, jak v pilotní randomizované studii IFM 90 ukázali francouzští výzkumníci. Tradičně stále více dat zaznává o alogenním přístupu. Z dat EBMT prezentovaných Gahrtonem (Banff, 2001, Heidelberg, 2001) vyplývá, že díky kvalitní podpůrné léčbě zvláště infekčních komplikací klesla peritransplantační mortalita (den +100) z neakceptovatelných více než 40 % na I 20 % . Novější přístupy využívající redukováných myeloablativních režimů, respektive režimů jen imunosupresivních (tzv. min-alogenní transplantace) jsou dále zdokonalované (Lokhorst Banff 2001, Storb Banff, Heidelberg, 2001) a věkový limit pro mini-alogenní přístup v nových protokolech láme rekord sedmdesáti let (Gahrton Banff 2001, Heidelberg 2001). Alogenní transplantace v podobě minialogenních režimů je stále více zařazovaná up-front a nejmodernější protokoly kombinují autologní transplantaci s následnou minialogenní (Gahrton Banff, 2001, Heidelberg, 2001).

**Angiogeneze:** Úspěšné testování náhodně objeveného léčebného protimyelomového účinku thalidomidu u relabujících nemocných s MM (Barlogie Banff a Heidelberg 2001) nastartovalo mimořádný zájem o problematiku angiogeneze jak na teoretické, experimentální, tak i klinické úrovni (Van Riet, Epstein, Bellamy, Berenson, vše Banff 2001; Vacca, Mohler, vše Heidelberg 2001). Intenzivně se připravují nové inhibitory angiogeneze a první z nich, IMiD, je již testován ve studiích fáze I/II (Anderson Banff 2001). Lze říct, že zájem se přesunuje v experimentální i klinické rovině do oblasti „okolí myelomových buněk“ v kostní dřeni. Tzv. „microenvironment“ se zdá klíčovým pro proliferaci maligního klonu (Anderson Banff 2001). Následně se vedle již dobře známých bisfosfonátů a výše uvedených inhibitorů angiogeneze začíná studovat řada dalších experimentálních léků, jejichž cílem nejsou primárně nádorové buňky, ale buňky v jejich okolí. Většinou jde o různé inhibitory cytokinů, jejichž produkce ovlivňuje myelomové buňky i okolní buňky v kostní dřeni (Dalton, Bakkus, Bartl, vše Heidelberg 2001). Z vyloženě praktických klinických otázek byla v diskusích nejvíce řešena toxicita thalidomidu a optimální dávkování tohoto léku jak v indukční léčbě (Barlogie Heidelberg 2001), tak v léčbě udržovací (Durie Banff, 2001). Dlouhodobé nežádoucí účinky tohoto léku nejsou dobře definované a odborná veřejnost bude ještě několik let čekat na dlouhodobá data jak o vedlejších účincích, tak i o účinnosti.

**Prognostika:** Zdá se, že věci se daly konečně do pohybu správným směrem. V rámci International Myeloma Foundation byl vytvořen tým vedený dr. Sanem Miguelem a dr. Greippem, který si dal za úkol vytvořit na podkladě dostupných ověřených dat mezinárodní prognostický index, podobně jak je tomu již například u lymfomu (Greipp Banff 2001). Nejprve bude ověřena platnost indexu pro nemocné léčené standardní (netransplantační) chemoterapií, poté přijde na řadu zpracování prognostického indexu pro nemocné podstupující autologní transplantaci. Z řady dalších prezentací lze podtrhnout význam cytogenetiky (Barlogie Banff 2001) a FISH (Drach Banff 2001, Avet –Loiseau Heidelberg 2001, Fonseca Banff 2001). Delece či jiná aberace chromozomu 13 je dnes považovaná za významný nezávislý prognostický faktor. Řada pracovních skupin dnes indikuje nemocné k agresivním léčebným postupům mají-li tuto chromozomální odchylku v kombinaci s jiným nezávislým prognostickým faktorem, například vysokou hladinou beta 2 mikroglobulinem (Harusseau Banff 2001, Goldschmidt Heidelberg 2001).

## 2. Experimentální část:

**Microarray čipy:** Jedním z témat, které dominovalo experimentální části bylo zavádění technologií microarray umožňující vyšetření několika tisíc definovaných genů z nepatrného množství DNA. Jsou známe nejméně tři pracovní verze tzv. myelomových čipů, které s následnou robustní statistickou analýzou mohou dále přispět k odhalení patogeneze MM a klíčových genů zodpovědných za vznik MM (Shaughnessy Banff 2001, Staudt Banff 2001, Bergsagel Banff a Heidelberg 2001, Backhouse Banff 2001).

**Imunoterapie:** průlom v oblasti experimentální i klinické imunoterapie se nekoná. Zajímavé je testování nových monoklonálních protilátek (Ozaki Banff 2001, Cremer Heidelberg 2001, Rossi Heidelberg 2001), vakcín sestávajících z dendritických buněk a nádorového antigenu (Massaia Heidelberg 2001, ) nebo DNA vakcín (Stevenson Heidelberg 2001). Využití telomerázy, respektive její katalytické podjednotky k přípravě univerzálního nádorového antigenu patřilo k největším novinkám této oblasti (Schultze Banff 2001). Zdá se, že vakcíny založené na využití ID proteinu a dendritických buněk nejsou schopné navodit zásadní léčebnou odpověď, i když v některých případech (asi do 20 %) lze klinickou účinnost pozorovat. Hledají se „silnější“ antigeny a zdokonalují se protokoly imunoterapie.

## ZPRÁVA Z MEZINÁRODNÍCH SYMPOSIÍ O MNOHOČETNÉM MYELOMU V ROCE 2001

VIIIth. Interanational Myeloma Workshop Banff, Alberta, Kanada 4.-8. 5. 2001

„Recent advances in the management of multiple myeloma“, Heidelberg, 31. 8. - 1. 9. 2001

HÁJEK R., MAYER J.

Interní hematologická klinika FN Bohunice - Brno

**Obecný souhrn:** Každý druhý rok se koná nejvýznamnější setkání specialistů na mnohočetný myelom. V roce 2001 proběhlo v Kanadě za tradiční mimořádné kvalitní účasti. Byla zveřejněna řada nejnovějších výsledků, na které se netrpělivě čekalo. Přestože se symposium v Heidelbergu konalo 3 měsíce po významném setkání specialistů na mnohočetný myelom (MM) v Kanadě, podařilo se organizátorům zajistit účast , top 10“ světových odborníků, zvláště pak z USA. Dvoudenní intenzivní jednání muselo být zákonitě odlehčeno od méně důležitých témat. To dalo jednání velmi akční ráz, zvláště pak když některé skupiny uvedly svá klíčová sdělení až tady. Niže uvedeny jsou informace z obou událostí.

### 1. Klinická část

Mnohočetný myelom (MM) je onemocněním charakterizované zhoubnou proliferací jednoho klonu plasmatických buněk, které produkují monoklonální imunoglobulin ( M-Ig ). MM se podílí 1% na četnosti nádorových onemocnění a 10% na všech hematologických nádorových onemocněních. V současnosti je využívána léčebná strategie s použitím vysokodávkované chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk ( PBSC ). Zpravidla jsou dlouhodobé výsledky nejméně o 1 rok lepší než výsledky standardní léčby (Barlogie Banff 2001, Goldschmidt, Heidelberg 2001). K rozšíření autologního přístupu u MM přispěla velmi dobrá tolerance myeloablativního režimu, s peritransplantační mortalitou kolem 2-3%, tedy s rizikem podobným jako při provedení léčby standardní. Výsledky transplantační léčby jsou velmi povzbudivé a zavádění dvojíých (tandemových) transplantací se zdá o něco