

LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ PERIFERNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK A NÁSLEDUJÍCÍ UDRŽOVACÍ LÉČBOU INTERFERONEM ALFA NEBO INTERFERONEM ALFA A DEXAMETAZONEM RANDOMIZOVANÁ STUDIE „4W“ ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY

TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA WITH HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY WITH INTERFERON ALPHA OR BY SEQUENTIAL MAINTENANCE THERAPY WITH INTERFERON ALPHA AND DEXAMETAZONE RANDOMIZED TRIAL „4W“ OF CZECH MYELOMA GROUP

¹HÁJEK R., ¹KREJČÍ M., ²ŠČUDLA V., ²BAČOVSKÝ J., ²VYTRÁSOVÁ M., ³FABER E., ³PAPAJÍK T., ⁴SCHÜTZOVÁ M., ⁴KOZA V., ⁵SUMNÁ E., ⁵KUČA B., ⁶FRÁNKOVÁ H., ⁷LEHANKA F., ⁷ŠTEPÁNKOVÁ H., ⁸GUMULEC J., ⁹ŠTAVAROVÁ Y., ¹⁰REZEK Z., ¹¹PRASKAČ P., ¹²CAHOVÁ S., ¹³VRÁNOVÁ M., ¹⁴VEPŘEK K., ¹⁵STRÁŠOŇ T., ¹⁶KESSLER P., ¹⁷POZDĚNOVÁ V., ¹⁸WALTEROVÁ L., ¹⁹ŠTEFÁNEK I., ¹⁹MATUŠKA M., ²⁰KRÁLOVÁ E., ²⁰DASTYCH M., ²¹HEINZOVÁ V., ²²MELUZÍNOVÁ I., ²³TÓTHOVÁ E., ²³ŠTECOVÁ N., ²⁴NOVOSÁDOVÁ L., ²⁵HAUSDORF P., ²⁶LENÍČKOVÁ S., ²⁷SEIFERTOVÁ N., ¹BENČÍKOVÁ V., ¹VOSTREJŠOVÁ S., ¹MAYER J., ¹VORLÍČEK J., ¹ADAM Z.

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVNÍSTĚ BOHUNICE

² III. INTERNÍ KLINIKA FN OLOMOUC

³ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC

⁴ HEMATOLOGICKÉ ODD. FN PLZEŇ

⁵ ÚSTAV KLINICKÉ HEMATOLOGIE OSTRAVA

⁶ HEMATOLOGICKÉ ODD. NEMOCNICE TŘEBÍČ

⁷ ODD. RADIAČNÍ ONKOLOGIE NSP HAVLÍČKŮV BROD

⁸ HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE NOVÝ JIČÍN

⁹ ODD. HEMATOLOGIE NSP ZLÍN

¹⁰ ODD. ONKOLOGIE NSP UHERSKÉ HRADIŠTĚ

¹¹ ORTOPEDICKÉ ODD. NSP PROSTĚJOV

¹² ODD. ONKOLOGIE NEMOCNICE JIHLAVA

¹³ ODD. KLINICKÉ HEMATOLOGIE MĚSTSKÉ NEMOCNICE

OSTRAVA - FIFEJDY

¹⁴ ODD. KLINICKÉ ONKOLOGIE NSP ŠUMPERK

¹⁵ ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE NSP KROMĚŘÍŽ

¹⁶ HTO NSP PELHRIMOV

¹⁷ INTERNÍ ODD. NEMOCNICE TIŠNOV

¹⁸ TRANSFÚZNÍ ODD. NSP MLADÁ BOLESLAV

¹⁹ RADIOTERAPEUTICKÁ KLINIKA FNŠP OSTRAVA-PORUBA

²⁰ ODDĚLENÍ KLINICKÉ BIOCHEMIE FN BRNO, PRACOVNÍSTĚ

BOHUNICE

²¹ HEMATOLOGICKÁ AMBULANCE STÁTNÍ SLEZSKÉ NEMOCNICE

V OPAVĚ

²² TRANSFÚZNÍ ODDĚLENÍ NEMOCNICE BOSKOVICE

²³ KLINIKA HEMATOLOGIE, FNŠP KOŠICE

²⁴ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, NSP HAVÍŘOV

²⁵ INTERNÍ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE ČESKÝ KRUMLOV

²⁶ HTO, NEMOCNICE LITOMYŠL

²⁷ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

Souhrn: Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (PBSCT) je účinnější než standardní chemoterapie u nemocných s mnohočetným myelomem a vede k vyššímu počtu léčebných odpovědí a k prodloužení doby do relapsu onemocnění i k prodloužení celkového přežití. Optimální udržovací léčba po PBSCT není zcela jasná. Cílem práce bylo zhodnotit a srovnat udržovací léčbu samotným interferonem alfa (IFN) a udržovací léčbu IFN střídavě s dexametazonem po autologní transplantaci u nemocných s MM. Celkem 212 dříve neléčených pacientů s MM bylo zařazeno do studie 4W od roku 1996 do 31.8.2002. Nemocní byli léčeni 4 cykly chemoterapie VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametazon), následovala mobilizace periferních krvetvorných buněk (PBSC) režimem cyklofosfamid 5g/m² + G-CSF 10 µg/kg. Jako přípravný předtransplantační režim byl použit melfalan 200 mg/m² pro první i druhou transplantaci. Druhá transplantace byla indikována pouze u nemocných, kteří nedosáhli dobré léčebné odpovědi po první transplantaci (redukce paraproteinu (MIG) o více než 75 %). Po transplantaci byli pacienti randomizováni do 2 ramen udržovací léčby: IFN 3 x 3 mil.j. s. c. týdně nebo IFN ve stejné dávce střídavě s dexametasonem (=40 mg v dnech 1-4, 10-13, 20-23). Byla zhodnocena data celkem 151 randomizovaných pacientů k 31.8.2001. Měsíc po transplantaci dosáhlo 6 % pacientů kompletní remise (vyžadována i negativní imunofixace), 58 % remise (poklesu MIG o více než 75%), 24 % partiální remise (redukce paraproteinu o více než 50%). Peritransplantační mortalita do dne +100 byla 2,35 %. Všechny 151 randomizovaných pacientů obdrželo udržovací terapii, 77 nemocných bylo zařazeno do ramene IFN a 74 pacientů do ramene IFN/DEX. Medián doby do relapsu onemocnění (EFS) pro všech 151 pacientů byl 36 měsíců, medián celkového přežití (OS) nebylo dosud dosaženo. V této interní analýze křivky EFS a OS nevykazují statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami udržovací léčby IFN a IFN/DEX (p = 0,593 pro EFS, p = 0,316 pro OS). K definitivnímu zhodnocení účinnosti obou typů udržovací léčby po autologní transplantaci je zapotřebí delší sledování souboru nemocných.

Klíčová slova: myelom, autologní transplantace, interferon alfa, randomizovaná studie

Summary: High-dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior than conventional therapy in response rates as well as in prolongation of event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in multiple myeloma (MM). Optimal maintenance therapy after ASCT is unclear. In order to assess the role of interferon alpha (IFN) and IFN plus dexamethasone (IFN/DEX) as the maintenance therapy after ASCT, 212 previously untreated patients with multiple myeloma (MM) were enrolled to trial 4W from 1996 to 2002. Patients received primary therapy with four cycles of VAD regimen (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) followed by mobilization with cyclophosphamide 5g/m² and G-CSF 10 µg/kg. A conditioning regimen with melphalan 200mg/m² was used for first and second transplantation. The later was indicated only in patients who did not achieve a good remission (>75% reduction of M-component). After transplantation patients were randomized to two arms of maintenance therapy: IFN 3 x 106 units three times weekly s.c. or the same dose of IFN in alternating cycles with dexamethasone 40 mg in days 1-4, 10-13, 20-23. Data of 151 randomized patients to 31st August 2001 were evaluated in this analysis. One month after transplantation 6 % of patients achieved complete remission (M-component 0% and negative immunofixation), 58 % remission (<75 % reduction of starting level of M-component), 24 % partial remission (<50 % reduction of M-component). Transplant related mortality at day +100 was 2.35 %. All 151 randomized patients received the maintenance therapy, 77 patients in the IFN arm and 74 patients in the IFN/DEX arm. Median of EFS for all 151 patients was 36 months and median of OS was not yet achieved. In this interim analysis, the OS and EFS curves have shown no significant differences between the IFN and IFN/DEX groups (p = 0.593 for EFS; p = 0.316 for OS). Longer follow-up is required to receive final results comparing efficacy of the two types of maintenance therapy after autologous transplantation.

Key words: myeloma, autologous transplantation, interferon alpha, randomized trial

1. Úvod

V roce 1996 byla založena Česká myelomová skupina a lékaři z Interní hematoonkologické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně spolu s lékaři III. interní kliniky FN v Olomouci zahájili multicentrickou studii nazvanou 4W, ke které se postupně přidala další dvě transplantační centra (Plzeň

a Košice) a celkem 30 dalších center v České republice. Studie si kladla dva cíle: (1) poskytnout optimální vysokodávkovanou chemoterapii co největšímu počtu pacientů s mnohočetným myelomem; (2) hledat účinnější udržovací léčbu s důrazem na kvalitu života. První část léčebného protokolu, od výběru pacientů až po transplantační léčbu, používala postu-

Tabulka 1: Schéma studie 4W.

LÉČBA	
INDUKČNÍ	režim VAD 4x2-4 týdny
STIMULAČNÍ	Cyklofosfamid 5g/m ² (+ 10µg/kg G-CSF nře dne +2)
TRANSPLANTAČNÍ	Melfalan 100 mg/m ² (+ 5 µg/kg G-CSF, GM-CSF ode dne +7)
UDRŽOVACÍ (alternativně)	Interferon alfa Interferon alfa/dexametazon

py, které jsou celosvětově považovány za nejvhodnější. Ve fázi udržovací léčby je srovnávána standardní léčba interferonem s cyklickou aplikací interferonu a dexametazonu. Léčebné schéma studie 4W je uvedeno v tabulce 1. Do studie 4W byli přijímáni nemocní až do 15.3.2002, kdy byl náběr pacientů do studie ukončen. Trvání studie zatím dovoluje hodnotit léčbu z hlediska doby do relapsu onemocnění, na hodnocení celkové délky přežití nutno ještě nejméně dva roky počkat. Celkem bylo zařazeno do studie více než 246 nemocných a do experimentálních ramen studie bylo randomizováno kolem 180 pacientů. Studie počtem nemocných představuje menší světovou studii. Každým rokem k 31. srpnu je prováděna statistická analýza výsledků. Níže prezentované výsledky jsou platné k 31.8.2001, kdy byl počet zařazených nemocných 212 a počet randomizovaných nemocných 151. Rozdíl mezi jednotlivými typy udržovací léčby se doposud prokázat nepodařilo. Cílem následujícího textu je podat zprávu o výsledcích jednotlivých fází léčby, o jejich toleranci, účinnosti a také požádat další lékaře o spolupráci, a to na nové studii CMG 2002, která bude podrobněji rozebrána v jiném sdělení.

2. Soubor pacientů a metody
2.1. Podmínky pro zařazení pacientů do klinické studie 4W
Do studie byli přijímáni pacienti ve věku mezi 18 až 65 lety s nově diagnostikovaným (dříve neléčeným) mnohočetným myelomem, splňující kritéria diagnózy dle Durieho a Salmona (8). Do studie bylo možno zařadit i pacienty, kteří dostali 1 až 4 cykly chemoterapie s alkylačním cytostatikem v krátké době před zařazením studie. Nemocní museli být ve fázi, kdy jednoznačně vyžadovali léčbu, tedy ve II. nebo III. klinickém stadiu. V prvním klinickém stadiu šlo léčbu zahájit jen u pacientů s pravděpodobností časné progresse dle Facona (9). Ze studie byli vyloučeni pacienti s další závažnou a nezávadnou nemocí, která by zvyšovala riziko transplantace (např. exacerbující chronická bronchitida, pyelonefritida, špatně kompenzovaný diabetes mellitus, psychiatrické onemocnění). Vylučovacími kritérii byly dále závažná srdeční slabost, odpovídající stupni NYHA III a IV (klidová dušnost nebo dušnost při malé námaze), ejekční frakce pod 50 % a závažné plicní onemocnění s ventilačními parametry pod 50 % náležité hodnoty.

2.2. Soubor pacientů zařazených do klinické studie 4W do 31. 8. 2001
Ke dni 31.8.2001 bylo do studie 4W přijato celkem 212 nemocných, 151 pacientů bylo randomizováno. Jejich základní údaje jsou uvedeny v tabulce 2. Celkem 11 nemocných podstoupilo pro nedostatečný účinek druhou transplantaci. Medián sledování souboru je 32 měsíců. Medián věku byl 53.0 let (roz-

Tabulka 2: Klinická studie 4W - charakteristika souboru pacientů.

		IFN	IFN / DEX	hazarda P
Počet pacientů		92	74	
Ženy		17	38	
Muži		41	48	
Paraproteín typu IgA		17 %	27 %	
Paraproteín typu IgG		90 %	42 %	
Paraproteín typu IgD		3 %	1 %	
Paraproteín typu Bence-Jones		13 %	19 %	
Stran/časová hodnota				
Věk	průměr	53.4	53.3	0.256
	rozptyl	13 - 83	12 - 87	
Stadium	I	8	8	
	II	17	16	0.995
Léčebná odpověď po indukci	≥ 75 % R	61	39	
	≥ 75 % R	38	35	0.941

Vysvětlivky: IFN - rameno udržovací léčby interferon
IFN / DEX - rameno udržovací léčby střídavě interferon a dexametazon
VAD - vinkristin, doxorubicin, dexametazon
R - redukce paraproteinu

pytl 32-65). V souboru je 59 žen a 92 mužů. Podle stážovacího systému Durie-Salmon, 11 % nemocných vstupovalo do studie se stádiem I, 22 % se stádiem II a 67 % se stádiem III. Podle typu paraproteinu 22% nemocných mělo typ IgA, 66 % typ IgG, 1,3 % typ IgD a 11 % Bence Jonesův typ myelomu.

2.3. Terapie
Léčba měla 4 fáze (tabulka 1): 1. Indukční chemoterapie VAD, 2. Stimulační chemoterapie se sběrem kmenových buněk krevtvořby, 3. Jeden cyklus vysokodávkované chemoterapie s podporou transplantace autologních kmenových buněk, v případě nedostatečné léčebné odpovědi následuje druhý cyklus, 4. Udržovací léčba po dobu remise. Léčebné schéma již bylo několikrát publikováno (1, 2, 12). Zde je podrobně uveden jen popis transplantační části a udržovací léčby.
Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk: pacienti dostali vysokodávkovanou chemoterapii 4 týdny po stimulační dávce cyklofosfamid. Melfalan byl podáván v jednorázové rychlé infuzi v dávce 200 mg/m². Rozmražené kmenové buňky (transplantát) dostal pacient formou nitrožilní infuze 24 hodin po dokapání melfalanu. Pokud by hrozilo nedodržení minimálního intervalu 24 hodin, byl podán transplantát další den, tedy mezi 24. až 48. hodinou po ukončení melfalanu. Leukocytární růstový faktor (dříve G-CSF, později GM-CSF) byl aplikován v dávce 5 µg/kg od 7. dne po transplantaci až do vzestupu počtu leukocytů nad 5 x 10⁹/l. V případě druhé transplantace se používala stejná dávka melfalanu, ale pacienti dostávali navíc po 5 dní i 500 mg metylprednisolonu v infúzích.
Udržovací léčba: udržovací léčba začínala měsíc po dosažení dolního limitu obnovení krevtvořby, za což považujeme počet leukocytů větší či roven 3,5 x 10⁹/l, nebo počet granulocytů roven či větší 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytů větší či roven 100 x 10⁹/l. Udržovací léčbu zpočátku dostali všichni pacienti nelehle na léčebnou odpověď v prvním měsíci po transplantaci. Definitivně byla účinnost transplantace vyhodnocena až v šestém měsíci od aplikace melfalanu, vzhledem k popisovanému pozdnímu poklesu monoklonálního imunoglobulinu po transplantaci u některých pacientů. V udržovací léčbě pak pokračovali jen pacienti v remisi (s poklesem M-Ig v séru o 75 % a větším a s poklesem M-Ig v moči o 90 % a větším). Udržovací léčba byla plánována po dobu 48 měsíců nebo do známek relapsu nemoci. Pacientům, kteří nesplnili v šestém měsíci po transplantaci kritéria remise, byla nabízena další vysokodávkovaná chemoterapie. Při výrazně nedostatečné léčebné odpovědi po první trasplantaci anebo při progresi byl

podán druhý cyklus vysokodávkované chemoterapie dříve než po šesti měsících.

Randomizace v době nasazení interferonu alfa rozdělila nemocné do dvou skupin. Pro potřebu studie bylo upraveno randomizační schéma tak, aby odpovídalo současným světovým nárokům na randomizaci nemocných v podobné studii. Původní prostá randomizace typu první-druhý-první-druhý byla nahrazena stratifikací nemocných (tři stratifikační parametry: věk ≤ 50 let, 51-59 let, ≥ 60 let, stádium onemocnění I, II, III, reakce na léčbu VAD s rozdělením na nemocné s léčebnou odpovědí $\geq 75\%$ a $\leq 75\%$ po indukční léčbu VAD). Bylo vytvořeno celkem 18 podskupin nemocných s následnou blokovou randomizací po 4 nemocných v každé podskupině.

První skupina (I) dostávala trvale interferon alfa (Intron-A) v monoterapii v dávce 3 miliony jednotek s.c. třikrát týdně. Druhá skupina (ID) měla kombinovanou udržovací léčbu: interferon alfa 3 miliony jednotek třikrát týdně po tři měsíce, pak 4 týdny pauzu, následoval dexametazon 40 mg 1. až 4., 10 až 13. a 20. až 23. den. Po posledním dexametazonu je opět 4 týdny pauza, a pak se znovu podává interferon alfa po tři měsíce. Toto schéma - střídání interferonu a dexametazonu - se stále opakuje. V případě, že interferon alfa vyvolal závažné nežádoucí účinky, trvající déle než 2 týdny, došlo k redukci dávky nebo se intervaly mezi aplikacemi prodloužily. Další indikací ke snížení dávky interferonu alfa byl pokles počtu trombocytů pod $75 \times 10^9/l$.

Podpurná léčba: Osteolytická aktivita nemoci (difúzní osteoporóza zjištěna kostní densitometrií, nebo přítomnost osteolytických ložisek) byla indikací k trvalému podávání clodronatu perorálně, minimálně 1600 mg denně, nebo nitrožilně 900 mg (3 ampulky) v pomalé čtyřhodinové infuzi ve 14 denních intervalech. Nitrožilní forma byla preferována v případě záživacích problémů anebo byl-li žádoucí rychlý nástup účinku. Osteolytická ložiska v páteři a nosném skeletu byla ozařována nejlépe až po sběru kmenových hemopoetických buněk, ale před provedením transplantace.

2.4. Definice léčebných odpovědí

Klinická studie 4W používala při vstupu definice léčebných odpovědí dle SWOG (South-West Oncology Group) v kombinaci s protokolem z Heidelbergu. Po zveřejnění kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi a progresu onemocnění na základě hodoty pracovních skupin předních světových registrů (EBMT, IBMTR, ABMTR) jsme všechna kritéria upravili tak, aby odpovídala současným světově uznávaným kritériím (7). Současně došlo k přehodnocení vysokého počtu kompletních remisí dosažených po indukční léčbě, protože definice kompletní remise vyžaduje negativní imunofixaci a nestačí jen kvantitativní nulový nálezk. Pro přesné zařazení pacientů do jednotlivých kategorií léčebných odpovědí je třeba, aby podmínky byly splněny při opakovaných dvou nebo více vyšetřeních provedených v intervalu nejméně 6 týdnů, což v klinické praxi splňují dvě kontrolní vyšetření s pauzou dvou měsíců. Rozdílností v našich kritériích hodnocení léčebné odpovědi zůstává především definice REMISE onemocnění (75 percentil), který nám slouží k indikaci druhé autologní transplantace do 6 měsíců od provedení první a definování skupiny nemocných, u kterých považujeme podávání IFN za smysluplné.

Kompletní remise

V séru a v moči není přítomen monoklonální imunoglobulin (M-Ig) a imunofixace je negativní dvakrát za sebou s odstupem 6 týdnů. V kostní dřeni je do 3 % plazmocytů, fyziologické morfologie. Pacient není anemický. Nedochází k progresi osteolytických ložisek.

Remise

Pokles koncentrace M-Ig v séru na hodnotu rovnou či menší 25 % výchozí koncentrace (tedy redukce o 75 % a více). V pří-

padě myelomu lehkých řetězců pokles koncentrace M-Ig v moči na hodnotu rovnou či nižší než 10 % výchozí koncentrace. Koncentrace M-Ig v moči však musí být každopádně nižší než 0,200 g/24 hod. V kostní dřeni musí poklesnout počet myelomových buněk na hodnotu menší či rovnou 50 % výchozí hodnoty.

Parciální remise

Pokles koncentrace M-Ig v séru na hodnoty vyšší než 25 % a nižší či rovnou 50 % výchozí hodnoty. To znamená, že koncentrace M-Ig se snížila méně než o 75 %, ale minimálně o 50 %. Pokles koncentrace M-Ig v moči na hodnotu rovnou či nižší než 50 % výchozí hodnoty. Pokles počtu myelomových buněk v kostní dřeni alespoň o 25 %.

Stabilizace nemoci

Pokles koncentrace M-Ig v séru nebo v moči o 25-49 %. Žádné nové klinické projevy.

Žádná léčebná odpověď

Oscilace koncentrace M-Ig kolem výchozí hodnoty v rozmezí menším o 25 % výchozí hodnoty.

Progrese

(Progrese nemoci znamená zvyšování aktivity nemoci, aniž by bylo dosaženo jakékoliv dočasné léčebné odpovědi) Vzestup koncentrace M-Ig v séru či v moči o 25 % předléčebné hodnoty nebo jiné projevy vzestupu aktivity nemoci - například vznik hyperkalcémie nebo nových osteolytických ložisek.

Relaps

(Relaps nemoci znamená obnovení aktivity nemoci po předchozí léčebné odpovědi) Relaps diagnostikujeme, jakmile je opakovaně v odstupu dvou měsíců splněno jedno z následujících kritérií: U pacientů v kompletní remisi, tedy v případě totálního vymizení M-Ig je jeho znovuobjevení v séru či moči v biochemicky kvantitativně stanovitelném množství hodnoceno jako relaps. U všech ostatních pacientů jde o relaps v případě že:

1. Koncentrace M-Ig v séru se zvýší o 100 % proti nejnižší dosažené koncentraci (neboli se zdvojnásobí), přičemž musí dojít k vzestupu nejméně o 5 g/l.
2. Aktuální koncentrace M-Ig v séru se zvýší proti nejnižší dosažené hodnotě M-Ig o 25 a více % výchozí hodnoty M-Ig před terapií (opět nejméně o 5 g/l).
3. Koncentrace lehkých řetězců v moči se zvýší alespoň o 100 % proti nejnižší hodnotě, nebo o 25 % předléčebné hodnoty. Absolutně musí dojít k vzestupu vylučování lehkých řetězců o více než 0,2 g/24 hod.
4. Nová osteolytická ložiska prokázaná rentgenovým vyšetřením, případně jiné závažné projevy aktivity onemocnění, jako například hyperkalcémie. Nová kompresivní fraktura nemusí být vždy hodnocena jako relaps, pokud vznikla na základě staršího ložiska.

2.5. Kritéria pro toxicitu léčby

Nežádoucí účinky chemoterapie byly hodnoceny dle kritérií SWOG, byla sledována především toxicita hematologická, gastrointestinální, nefrotoxická a hepatotoxická. Bylo použito 5 stupňů (0, 1, 2, 3, 4), přičemž stupeň 0 je stav bez jakýchkoli projevů toxicity, stupeň 4 naopak představuje maximální toxicitu.

2.6. Statistika

Rovnoměrné rozložení stratifikačních kritérií v randomizovaných ramenech bylo ověřováno pomocí chi-square testu. Analýza přežití (EFS, OS) byla provedena Kaplan-Meierovou analýzou se stanovením mediánového času přežití jako základního parametru. EFS je ve studii definován jako doba od transplantace do data prvního relapsu (progrese onemocnění).

Tabulka 3: Léčebná odpověď na indukci VAD a transplantaci léčbu.

Indukce 151 pacientů (100 %)	po 4x VAD	1 měsíc po transplantaci
Kompletní remise (CR)	3 (2 %)	3 (2 %)
Stavine (R)	71 (46 %)	87 (57 %)
Parciální remise (PR)	49 (27 %)	36 (24 %)
Náhradní léčebná odpověď (NR)	23 (15 %)	14 (9 %)
Úmrtí během indukce (SD)	11 (7 %)	4 (3 %)
Progrese - relaps (PR)	3 (2 %)	2 (1 %)

Tabulka 4: Srovnání vybraných prognosticky významných parametrů v obou ramenech udržovací terapie.

Parametr	N	IFN medián (rozpětí)	IFN / DEX medián (rozpětí)	Hodnota P
LDH (mg/dl)	135	2,1 (0,6 - 7,9)	2,3 (0,9 - 11,0)	0,629
Stav k mitogeniččině (mg/dl)	126	3,1 (2,7 - 4,5)	3,2 (2,4 - 1,0)	0,823
Číslo kmitogenů (g/dl)	348	27,3 (3,2 - 42,3)	38,1 (32,0 - 42,3)	0,257
Číslo kmitogenů (g/dl)	137	41,9 (3,7 - 45,6)	39,6 (35,7 - 45,6)	0,390
LDH před PBSCT (g/dl)	158	3,7 (0,3 - 0,2)	4,7 (0,0 - 0,2)	0,202
LDH před PBSCT (g/dl)	156	3,4 (1,4 - 7,8)	6,3 (5,3 - 1,3)	0,358
Průměr kmitogenů (g/dl)	151	21,1 (10,9 - 21,2)	21,4 (16,2 - 27,1)	0,746
Hemoglobin (g/l)	151	13,6 (7 - 13,5)	13,2 (9 - 12,1)	0,467

IFN- rameno udržovací léčby interferon
IFN / DEX- rameno udržovací léčby střídavě IFN a dexametazon
PBSCT- autologní transplantace periferních kmenových buněk

Tabulka 5: Toxicita stimulačního režimu dle kritérií SWOG (soubor 151 pacientů).

Stupeň	0	1	2	3	4
Neutropenie	134	12	4	1	0
GIT toxicita	101	35	14	1	0
Hepatotoxicita	131	38	6	1	0
Mukokóza	138	24	3	1	2

Tabulka 6: Toxicita myeloablativní chemoterapie dle kritérií SWOG (soubor 151 pacientů).

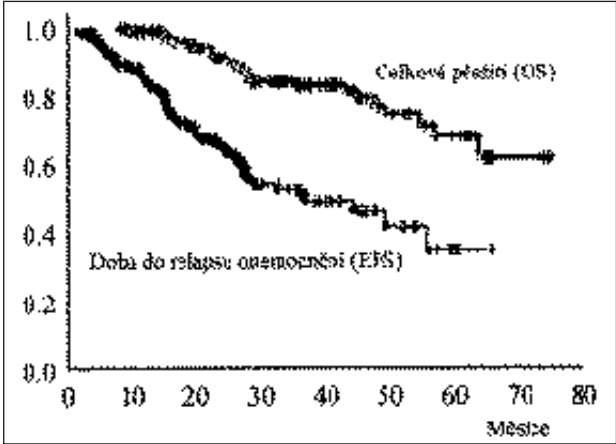
Stupeň	0	1	2	3	4
Neutropenie	134	12	4	1	0
GIT toxicita	21	49	40	21	4
Hepatotoxicita	133	19	13	1	0
Mukokóza	42	43	23	21	36

Relaps (progrese) onemocnění jsou definovány protokolem studie. OS je definován jako doba od zahájení léčby do data úmrtí pacienta. Srovnání ramen studie bude provedeno standardním Log-rank testem. Optimalizace velikosti vzorku odpovídá těmto statistickým testům (15). Hodnocení toxicity, nežádoucích účinků v obou ramenech bylo provedeno sumarizující statistikou založenou převážně na binárních a ordinálních znacích (binomický test, analýza kontingenčními tabulkami, Fisherův exaktní test). Statistická analýza byla provedena pomocí software STATISTICA pro Windows (StatSoft, Inc., Tulsa 2000).

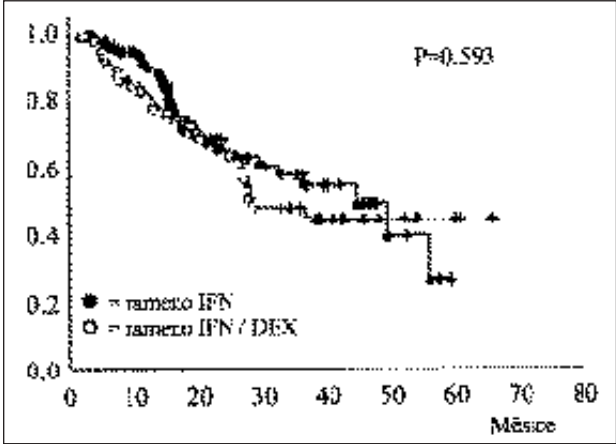
3. Výsledek

K datu 31. 8. 2001 bylo do klinické studie 4W přijato celkem 212 pacientů, z nichž 177 podstoupilo autologní transplantaci a k bližší analýze byla zpracována data celkem 151 randomizovaných pacientů, u kterých již probíhá udržovací léčba. Z 212 zařazených nemocných ukončilo účast na protokolu 15,6 % (33/212) předčasně ještě před randomizací. Z nich bylo 7,5 % (16/212) v průběhu indukční léčby, 4,2 % (8/212) po stimulační léčbě (cyklofosamid + růstový faktor G-CSF) a 3,8 % (8/212) během, nebo po provedené autologní transplantaci.

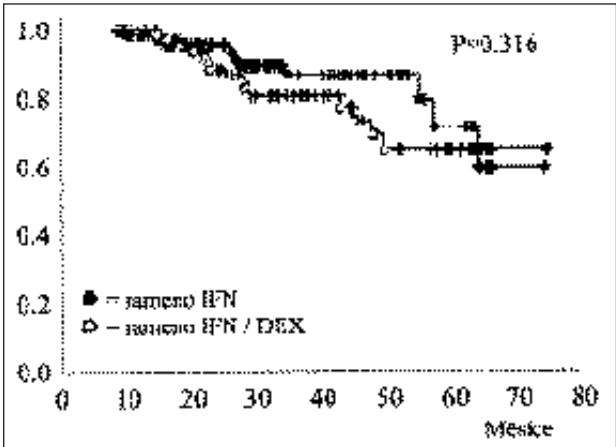
Graf 1: Vývoj celkového přežití (OS) a doby do relapsu onemocnění (EFS) u všech pacientů.



Graf 2: Srovnání vývoje doby do relapsu onemocnění (EFS) v obou ramenech udržovací léčby.



Graf 3: Srovnání vývoje celkového přežití (OS) v obou ramenech udržovací léčby.



Celkem zemřelo od zahájení protokolu do randomizace po provedené autologní transplantaci 17 nemocných, t.j. 8 % z celku (17/212). Mezi klíčová data patří časná peritransplantační mortalita do dne 100 (zahrnuje i nemocného umírajícího až den +129 v jasné souvislosti s transplantací), která činila 2,35 % (8/212). Tento údaj je plně srovnatelný s nejvyššími světovými pracovišti. V průběhu stimulační léčby zemřelo 0,94 % nemocných (2/212) a v průběhu indukce VAD 4,7 %

(10/212). Po randomizaci ve studii již zemřelo celkem 25 nemocných (I 10/ID 15). U 56 nemocných byl zjištěn relaps či progresse onemocnění (I 27/ID 29).

3.1. Léčebná odpověď

Kompletní remise byla dosažena v 5 % po indukční léčbě VAD a v 6 % po provedení autologní transplantace. Celková léčebná odpověď větší než PR (pokles M-Ig pod 50 % (původní hodnoty) byla pozorována u 80 % nemocných po indukční léčbě a u 88 % při hodnocení 1 měsíc po provedení transplantace. Hodnocení léčebného efektu jednotlivých fází chemoterapie shrnuje tabulka 3. Z tabulky je patrné, jak se během jednotlivých cyklů chemoterapie zmenšuje procento pacientů bez léčebné odpovědi a narůstá počet pacientů s remisí nebo CR. Randomizace byla prováděna právě při nasazení interferonu, neboť obě skupiny nemocných zahajují udržovací léčbu aplikací interferonu. Tento systém randomizace a stratifikace nemocných umožnil dosažení rovnováhy vybraných prognosticky významných parametrů v obou ramenech studie, jak dokladuje tabulka 4. Kromě hraničního rozdílu v hodnotě CRP ($p = 0,029$) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ani mezi stratifikačními parametry, ani mezi sledovanými poten-
cionálními prognostickými parametry.

3.2. Dlouhodobé parametry přežití

K dispozici jsou předběžná data z randomizovaných skupin nemocných. Ve skupině I je zařazeno 77 nemocných, ve skupině ID je zařazeno 74 nemocných. K 31. 8. 2001 již zemřelo celkem 25 nemocných (I 10/ID 15) a u 56 nemocných byl zjištěn relaps či progresse onemocnění (I 27/ID 29). Vývoj doby do relapsu onemocnění (EFS; event free survival), a vývoj celkové přežití (OS, overall survival) u všech nemocných zachycuje graf 1. Medián EFS je pro celou skupinu 36 měsíců, hodnota celkové doby přežití u 25 percentilu je 49,5 měsíců, mediánu OS nebylo dosaženo. Srovnání vývoje EFS v obou ramenech udržovací léčby zachycuje graf 2 a srovnání vývoje OS v obou ramenech udržovací léčby ukazuje graf 3. Medián EFS pro skupinu I je 42,7 měsíce a pro skupinu ID 27,8 měsíce. Podobně 25 percentil pro OS je u I skupiny 55,9 měsíce a 43,9 pro skupinu ID. Přes jistý klinicky poměrně významný trend ve prospěch skupiny užívající interferon alfa jsme nepozorovali žádný statistický významný rozdíl ani pro EFS ($p = 0,593$) ani pro dlouhodobé přežití OS ($p = 0,316$).

3.3. Tolerance léčby

V onkologii je vždy třeba jasně definovat, jakými komplikacemi je vykoupen léčebný efekt.

Tolerance chemoterapie VAD: pro potřebu studie bylo dříve zhodnoceno a publikováno 128 cyklů VAD, aplikovaných 32 nemocným (2, 12). Souhrně lze konstatovat, že pokud nedošlo k smrtícím komplikacím léčby v průběhu indukční léčby, byla tolerance chemoterapie VAD velmi dobrá, incidence komplikací je nízká, provází zhruba 2,3 % aplikovaných cyklů. Jinak však během indukční léčby vypadlo z protokolu nejvíce nemocných (7,5 %; 16/212) a nejvíce nemocných rovněž zemřelo (4,7 %; 10/212). Nejčastější důvody úmrtí byla náhlá smrt, plicní embolizace, septický stav a rezistence na onemocnění s terminální rychlou progresí. Tato část léčebného protokolu byla nejrizikovější. Onemocnění je zpravidla plně rozvinuté, nemocný je zatížen chemoterapií, kanylací centrální žíly a hormonální terapií.

Tolerance stimulační chemoterapie (cyklofosfamid 5,0 g/m²): toxicita stimulační léčby dle kritérií SWOG je shrnuta v tabulce 5. Průměrný interval od podání cyklofosfamidů do opětovného vzestupu počtu leukocytů nad $1,0 \times 10^9/l$ trval 10,4 dne (8 až 13 dnů). U jedné nemocné vzniklo intrakraniální krvácení při trombocytopenii, takže nemocná byla vyřazena z protokolu. Nemocná žije, je omezeně mobilní a pokračuje paliativní léčba. Pokud jde o výskyt infekčních komplikací, lze shrnout že asi 1/3 nemocných byla afebrilních, bez klinických známek

infekce, bez výraznějších komplikací. Zbývající 2/3 pacientů vyžadovalo parenterální antibiotickou léčbu. Ve všech případech, kromě jednoho, došlo po antimikrobiální terapii během několika dnů k regresi známek infekce a ústupu teplot. U dvou nemocných došlo k úmrtí. První z nich byl vysoce rizikový nemocný nereagující na indukční léčbu VAD s anamnesou těžké, život ohrožující bronchopneumonie v průběhu třetího cyklu chemoterapie VAD. Po podání cyklofosfamidů došlo v průběhu neutropenie k prudkému rozvoji pseudomonádové infekce s vývojem šokového stavu během 24 hodin a následnému úmrtí. Až zpětně jsme zjistili, že vstupní dvojkombinace antibiotik (Augmentin – Netromycin) podaná při první horečce nebyla na tento typ pseudomonády citlivá. Ostatní nežádoucí projevy při použití vysoké dávky cyklofosfamidů nebyly ve většině případů závažné.

Tolerance vysokodávkovaného melfalanu (200 mg/m²): Toxicita vysoké dávky melfalanu je uvedena v tabulce 6. Po podání vysokodávkované chemoterapie jsou pacienti především ohroženi infekčními komplikacemi v období neutropenie a dále přechodným poškozením sliznic vlivem melfalanu (mukozitidou). Po aplikaci melfalanu leukocyty postupně klesaly, po krátkém intervalu leukopenie průměrně za 12 dní (8 - 16 dní) od podání melfalanu začne jejich počet dosahovat hodnoty $> 1,0 \times 10^9/l$. Průměrná doba trvání leukopenie pod $1 \times 10^9/l$ po podání melfalanu byla 6 dní. Průměrně za 13 dní (0 - 25 dnů) od podání melfalanu dosahují trombocyty opět počtu $> 50 \times 10^9/l$. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem uvedené dávky melfalanu je poškození sliznic - mukozitida, jejíž výskyt je individuální. Více než 1/4 nemocných (28%) bylo v potransplantačním období bez projevů mukozitidy a celkem 74 % nemocných (112/151) mělo stupeň mukozitidy $\leq$ než st. II dle SWOG. U 12 % nemocných se rozvinula mukozitida 4. stupně, vyžadující po několik dní podávání kompletní parenterální výživy typu „All in One“ a parenterální aplikaci analgetik. Kromě související gastroenterální toxicity (st. 3 a 4 u 17 % nemocných) byly ostatní toxické projevy minimální. Závažnou a fatální komplikací byla v literatuře výjimečně popisovaná neurotoxická CNS v souvislosti s podáním melfalanu. U jednoho nemocného se 5. den po podání melfalanu začal progresivně zhoršovat stav vědomí s vývojem komatozního stavu a nutností řízené ventilace. Následující komplikace a současná progresse základního onemocnění vedly k úmrtí 93. den od provedení transplantace. Méně závažná komplikace byla indukce těžkého depresivního stavu, který jen pozvolna ustupoval a nemocná musela být vyřazena z protokolu aniž by zahájila udržovací léčbu.

Tolerance udržovací léčby: O toleranci udržovací léčby bylo podrobně referováno již dříve (3). Dávky interferonu podávané ve studii nebyly vysoké (3x týdně 3 MU IFN s.c.). Tuto dávku dlouhodobě užívalo bez redukce 80 % nemocných (121/151). U 20 % (30/151) nemocných bylo nutné redukovat dávku IFN, a to ve většině případů na 2 x týdně 3 MU IFN s.c. (redukce o 33 %). Většina nemocných udávala typické chřipkové příznaky první 2-3 týdny po nasazení IFN. U dexametazonu nejméně 1/3 nemocných udávala při jeho podávání neklid, nervozitu či excitovanost s následnou vleklou únavností a malátností ihned po vysazení dexametazonu. Redukce dávky dexametazonu byla však nezbytná pouze u malého počtu nemocných (5%). Celkem 10 % nemocných (15/151) předčasně ukončilo udržovací léčbu pro vážné nežádoucí účinky, přičemž důvodem přerušení byl 12 x IFN a 3 x DEX. Výčet důvodů přerušení je následující (v závorce uvedeno zda příčinou přerušení byl IFN nebo dexametazon): 2 x hematologická toxicita (IFN), 1 x hypotyreóza (IFN), 2 x neurologické komplikace (IFN), 2 x kožní toxicita (1x IFN a 1x DEX), 2 x psychické komplikace (IFN), 1 x infekční komplikace (DEX), 1 x nechutenství (IFN), 3 x bolesti kloubů a svalů, zimnice, třesavky (IFN), 1 x odmítnutí pokračování léčby (DEX).

4. Diskuse

Redukce počtu myelomových buněk chemoterapií VAD a následné podání vysokých dávek cytostatik s podporou autologní transplantace krvetvorné tkáně, spolu s udržovací léčbou interferonem alfa a podpůrnou léčbou dostatečnými dávkami bisfosfonátů je považován za standardní léčebný postup první volby pro všechny vhodné nemocné s mnohočetným myelomem (4, 6, 13).

V našem souboru pacientů po prvních zprávách o průběhu studie (1, 11) můžeme i ve čtvrté analýze dat potvrdit dobrou senzitivitu onemocnění na léčbu (80 % léčebných odpovědí po VAD; 87 % po transplantaci). Tolerance léčby je ve studii 4W v souladu se zkušenostmi jiných center, nicméně počet vyřazených nemocných v průběhu léčby VAD byl překvapivým a zůstal podobný v průběhu celé studie. Stimulační režim byl přiměřeně toxický, ale léčebně se jeho zařazení nijak zvlášť neprojevovalo pravděpodobně díky dobré senzitivě onemocnění a vysokému procentu léčebných odpovědí již po terapii VAD. Sběr štetu byl umožněn u drtivé většiny 98 % nemocných (149/151) stejně jako kompletní přihojení štetu. Toxicita myeloablativního režimu byla vesměs v souladu s očekáváním. Peritransplantační mortalita zahrnovala dva nečekané stavy (ovlivnění CNS; srdeční zástava). Ostatní nežádoucí účinky vysokodávkované chemoterapie v našem souboru jsou také srovnatelné s jinými soubory se stejným transplantačním režimem (5, 10). I kvalita života byla zpravidla uspokojivá a díky neprobíhající transplantaci a zklidnění onemocnění se řada nemocných dostávala do dobré kondice kolem třetího měsíce po provedené transplantaci, a to přes zahájenou udržovací léčbu.

Zajímavým zjištěním byla analýza příčin a četnosti vyřazení nemocných v jednotlivých fázích léčby dle protokolu studie 4W. Jde o důležitou analýzu, neboť četná odstoupení nemocných ze studie může limitovat význam studie i vlastní léčby a neúnosně prodloužit dobu nabírání nemocných do studie. V analyzovaném souboru odstoupilo z vážných důvodů ze studie do provedení randomizace celkem 15,6 % (33/212) nemocných. K nejčastějšímu vyřazení nemocných ve studii 4W došlo v průběhu indukční léčby, na kterou připadá téměř polovina vyřazených nemocných (7,5 %; 16/212). Nejčastější příčinou je úmrtí pro embolizaci do plic nebo jinou náhlou smrt blíže neurčenou a také úmrtí pro infekční komplikace při rezistentním onemocnění. Z komplikací při režimu VAD rovněž vyniká významná celková četnost trombotických komplikací (hluboké žilní trombózy nebo plicní embolizace), což je v současné době předmětem analýzy s cílem nalezení účinného a klinicky schůdného profylaktického opatření. Dle dříve hodnoceného dotazníku kvality života a toxicity provedeného pilotně u 53 nemocných s udržovací léčbou vyplynulo, že vysoké dávky dexametazonu jsou vnímány poměrně negativně a ovlivňují významně kvalitu života, třebaže jsou nemocní ochotni tuto léčbu podstupovat a léčbu zpravidla nepřerušují. Rovněž již v dříve publikované analýze dat by nemocní užívající kombinovaný režim dali přednost zavedené kombinované léčbě IFN/DEX jen v 33 % případů. Více než 25 % pacientů by si přálo raději dlouhodobé podávání samotného IFN a jen 15 % podávání samotného dexametazonu.

Mezi klíčové výsledky studie patří analýzy intervalů dlouhodobého přežití, které jsou kvalitní a přinejmenším srovnatelné s jinými studiemi. Přes 75 % nemocných žije od zahájení léčby déle než 4 roky a mediánu celkového přežití nebylo ještě dosaženo. Tento interval bude délkou sledování ještě nabývat na kvalitě. Zdá se, že nemocní, kteří dokončí léčebný postup zakončený autologní transplantací, mají velkou naději na dlouhodobé přežití. Dále uvedená možnost velmi účinného použi-

tí retransplantace s následným podáním některého z dostupných experimentálních léků při progresi či relapsu onemocnění nabízí nemocným dlouhodobý program s ambicemi na více než 20 % šanci přežití v 10 letech, což je nejméně 2 x více než při použití konvenční léčby. Přes řadu nedokončených studií se zdá, že autologní transplantace našla své pevné místo v léčbě mnohočetného myelomu a indukční část léčby s ním bude vždy počítat jakožto optimálním postupem k minimalizaci nádorové masy před zahájením udržovací léčby zaměřené na vytvoření a udržení stavu chronické fáze onemocnění.

5. Závěr

Použití vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních periferních buněk se u nemocných s mnohočetným myelomem považuje za standardní postup, který nabízí velkému počtu nemocných lepší perspektivu na dlouhodobé přežití než standardní léčba. Navíc je tato terapie velmi dobře snášena a schůdná i pro nemocné do 65 let.

Jedním z cílů České myelomové skupiny je nabídnout tuto léčbu vhodným nemocným s mnohočetným myelomem v České republice. Tento cíl se díky nevšední spolupráci 32 onkologických center a 4 transplantačních center daří velmi dobře naplňovat. Od zahájení studie uplynulo 6 let a náběr nemocných byl ukončen. Vlastní výsledky transplantací na všech zúčastněných transplantačních centrech snesou srovnání s výsledky standardních světových pracovišť. Hlavní myšlenka randomizačního modelu srovnávající různé typy udržovací léčby se s odstupem 6 let od vytvoření protokolu studie jeví jako stále akutální téma pro zkoumání. V roce 1998 byla publikovaná významná studie potvrzující výhodnost kombinované udržovací léčby interferon-kortikoid podané po standardní léčbě (14). V této době je studie 4W ve světě největším souborem nemocných s takto postaveným výzkumným úkolem v potransplantačním období. Interní analýza dat plánovaná v srpnu 2002 ukáže, zda budeme schopni pozorovat nějaké statistické rozdíly v obou randomizovaných skupinách. I když tomu tak nebude, jsou celkové výsledky této klinické studie velmi dobré s mediánem doby do relapsu kolem 4,5 roku a dlouhodobým přežitím u více než 75 % nemocných déle než 4,2 roku. Bezpečnost a také rychlost provedení celého léčebného plánu a dobré výsledky u celého souboru nemocných jen potvrzují úspěšnost a správnost zařazení autologní transplantace jako léčebné strategie první volby pro všechny vhodné nemocné.

Organizátoři studie děkují všem spolupracovníkům a spoluorganizátorům studie 4W. Současné vás prosíme o pokračování spolupráce tak, aby cílů studie i České myelomové skupiny bylo plně dosaženo. Klíčovým je dlouhodobé a pravidelné sledování nemocných po dvou měsících tak, aby jednotlivé intervaly mohly být přesně změřeny. Rovněž možnost retransplantace umocňuje sílu protokolu a nabízí nemocným neméně účinnou léčbu při nové aktivitě onemocnění. Rovněž vyzýváme a prosíme o spolupráci na nové studii i ostatní lékaře v naší republice, kteří nám mohou pomoci a zatím tak neměli příležitost učinit.

6. Poděkování

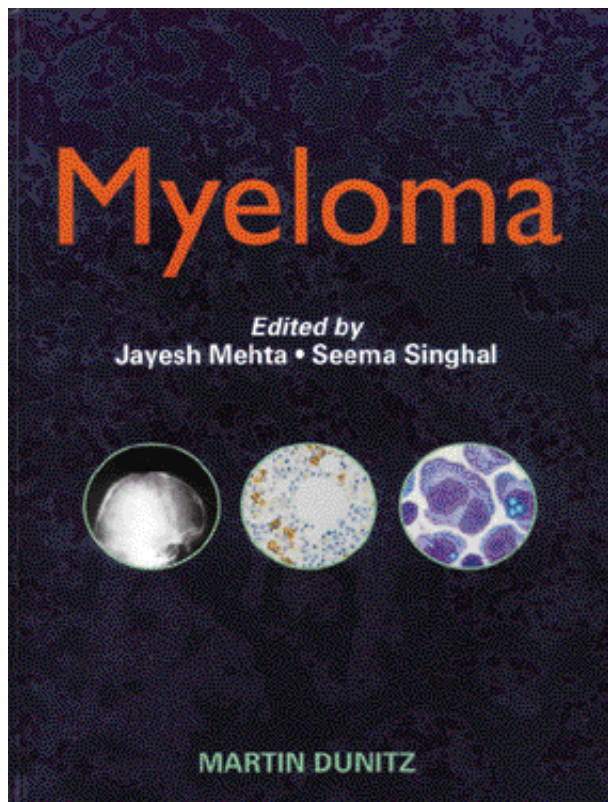
Zvláštní poděkování patří Mgr. A. Svobodníkovi a Dr. L. Duškovi z Centra biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Přírodovědecké fakulty MU v Brně za statistické zpracování dat a jejich kolegovi Mgr. L. Doležalovi za vytvoření a péči o speciální počítačovou databázi sběru dat pro klinickou studii 4W. Velké poděkování patří rovněž firmě Schering-Plough, jejíž pomoc výrazně přispěla k administrativnímu a organizačnímu zvládnutí celého projektu.

Literatura

1. Adam Z., Hájek R., Ščudla V. et al.: Therapy of multiple myeloma with high dose melphalan and peripheral blood stem cell (PBSC) support, followed maintenance therapy with interferon alpha monotherapy or sequential maintenance therapy IFN and dexamethasone. Report from ongoing trial 4W of Czech myeloma group. Bone Marrow Transplant. 1998, 21, Supl. 1, abstract 740.
2. Adam Z., Krejčí M., Bačovský J. et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologních kmenových hemopoetických buněk a následnou udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexamethasonem. Vnitř. Lék. 1998, 44, 400-408.
3. Adam Z., Pour L., Svobodník A., Ščudla V. et al.: Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. Vnitř. Lék. 2002, 3, 216-229.
4. Attal M., Harousseau J. L., Stoppa A. M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1996, 335: 91-97.
5. Barlogie B., Jagannath S., Mushi N. et al.: Biology and therapy of multiple myeloma in 1996. Semin. Hematol. 1997, 34: Suppl. 1, 62-67.
6. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D. H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89: 789-793.
7. Bladé et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Brit. J. Haematol. 1998, 102, 1115-1123.
8. Durie B., Salmon S.: A clinical staging systém for multiple myeloma. Cancer 1975, 36: 842-852.
9. Facon T.: Prognostic factors in low tumour mass asymptomatic multiple myeloma. Amer. J. Hematol. 1995, 48, 71-75.
10. Goldschmidt H., Hegenbert U., Wallmeier M. et al.: High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. Ann. Oncol. 1997, 8: 243-246.
11. Hájek R., Adam Z., Ščudla V. et al.: Report of the randomized trial „4W“ of Czech Myeloma Group: maintenance therapy with interferon alpha-2b (IFN) monotherapy or sequential maintenance therapy IFN and dexamethasone (DEX) after high dose melphalan and peripheral blood stem cell (PBSC) support in patients with multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 1998, 17, abstr. 100.
12. Krejčí M., Hájek R., Ščudla V. et al.: Autologní transplantace periferních hemopoetických buněk a následná udržovací terapie interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexamethasonem u nemocných s mnohočetným myelomem – průběžné výsledky randomizované klinické studie 4W České myelomové skupiny. Vnitř. Lék. 2001, 47, Suppl., 40-47.
13. Lenhoff S., Hjorth M., Holmberg E. et al.: Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000, 95: 7-11.
14. Salmon S. E., Crowley J. J. et al.: Interferon versus interferon plus prednisone as remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1998, 16, 890-896.
15. Zar J. H.: Biostatistical analysis. 1984, 2nd ed. Prentice Hall. London, 686 stran.

RECENZE PUBLIKACE KNIHY „MYELOMA“

Editoři: JAYESH MEHTA a SEEMA SINGHAL,
Martin Dunitz Ltd., London 2002



Kniha manželské dvojice hlavních editorů věnuje 539 stran nejen mnohočetnému myelomu, ale rovněž dalším typům monoklonálních gamapatií. Znalce předně zaujme velmi kvalitní výběr týmu 54 ve světě převážně respektovaných odborníků a přehlednost, s jakou je kniha sestavena. Čtyři základní části (Biologie, Klinické aspekty, Vyšetřování, Léčba, Jiná onemocnění) jsou dále velmi prakticky rozčleněny na jednotlivé kapitoly. Kvalitní vazba, křídový papír a množství barevných publikací lze považovat za standard, pod který by londýnské nakladatelství Martin Dunitz nemohlo jít. Na cenu publikace 85 liber je potřeba si zvyknout a knihu opravdu chtít. Po přečtení knihy mohu říci, že kniha je cenná právě svojí přehledností a jednoduchostí. Řada kapitol jen jednoduše shrnuje již známé věci, jak je povinností vyčerpávající knihy. Snad jde knize vytknout určitou nehomogenost textu související s množstvím spoluautorů a skutečností, že jde o první vydání této knihy. Lze poznat, že editoři v několika případech zabudovali do textu i své komentáře a názory, které myslím text obohacují. Velmi dobře a s vhodným kritickým pohledem jsou zpracovány kapitoly věnované vysokodávkované chemoterapii, respektive autologním transplantacím. Velmi kvalitně zpracovaná kapitola molekulární biologie a kapitola o cytogenetických abnormalitách obsahuje i cenné poznámky vysvětlující vztahy specializovaných vyšetření ke klinické části problematiky. Kapitoly s nejnovějšími poznatky z oblasti mikroprosředí myelomových buněk a souvisejícími vývoji nových perspektivních léčiv výrazně přispívají ke kvalitě knihy. Lze říci, že editoři splnili cíl, který si v úvodu stanovili – předložit odborné veřejnosti ucelený přehled současných znalostí o mnohočetném myelomu určený pro všechny lékařské specialisty. Nezbyvá než se těšit na ještě kvalitnější reedici.

Roman Hájek