

VÝSLEDKY LÉČBY MNOHOČETNÉHO MYELOMU VE VÝCHODOČESKÉM REGIONU V OBDOBÍ 1997-2001

THE RESULTS OF MULTIPLE MYELOMA THERAPY AT EAST BOHEMIAN REGION IN THE PERIOD 1997-2001

MAISNAR V., KMONÍČEK M., ŽÁK P., JEBAVÝ L., VOGLOVÁ J., MALÝ J.

II. INTERNÍ KLINIKA – ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších hematologických malignit. Na našem oddělení je ročně diagnostikováno asi 20 případů tohoto onemocnění, z toho přibližně polovina je léčena vysokodávkovými režimy chemoterapie s podporou regenerace krvetvorby podáním periferních kmenových buněk. Sdělení shrnuje výsledky léčby 122 nemocných s MM léčených na OKH v rozmezí let 1997-2001. Přestože nejsou obě rozdílné léčené skupiny nemocných navzájem zcela srovnatelné, i naše výsledky svědčí pro zlepšení léčebného efektu při použití vysokodávkových postupů chemoterapie s podporou PKB. U větší části takto léčených nemocných dochází současně i k významnému zlepšení kvality života. Tento léčebný postup je dnes přístupný i skupině nemocných starších 65 let, což potvrzují i naše zkušenosti a velmi dobré výsledky při použití režimu MEL100 u několika našich nemocných.

Klíčová slova: Mnohočetný myelom – Léčba – Transplantace – Výsledky

Summary: Multiple myeloma ranks among the most often haematologic malignancies. Annually we diagnose about 20 cases of multiple myeloma on our department, one half of them is treated by high dose chemotherapy regimen with support of peripheral blood stem cells. We present the results of multiple myeloma therapy on our department in the period 1997-2001. Although the both different cured group of patients are not one another totally comparable, also our results witness for therapeutic effect improvement at using high dose chemotherapy regimen with support of PBSC. This treatment modality leads to significant improvement quality of life near majority this way treated patients. We can so cure also the patient older 65 years as bear witness to our experience and very good results while using regime MEL100 at few our patients.

Key words: Multiple myeloma – Therapy – Transplantation – Results

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je jednou z nejčastějších hematologických malignit. Jeho léčba prodělala v posledních 10 letech významné změny (1,14,15,18,28). Léčebnou metodou volby nemocných s MM do 65 let se na řadě pracovišť stala vysokodávková chemoterapie s následnou obnovou krvetvorby pomocí převodu autologních kmenových buněk resp. kostní dřeně (3,5,6,7).

Na Oddělení klinické hematologie (OKH) FN v Hradci Králové je ročně diagnostikováno asi 20 případů onemocnění MM, z toho přibližně polovina je léčena vysokodávkovými režimy chemoterapie s podporou regenerace krvetvorby podáním periferních kmenových buněk (PKB) (4,6,22,27). Sdělení podává přehled výsledků léčby nemocných s MM, kteří byli na našem pracovišti léčeni v rozmezí let 1997-2001.

Soubor nemocných a použité metody

Ve sledovaném období bylo na OKH léčeno celkem 122 nemocných splňujících SWOG diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (11,12). Z nich prakticky polovina – 60 (49,2 %), byla léčena vysokodávkovými postupy v prvním přístupu, většinou za využití tzv. tandemové transplantace PKB po přípravném režimu MEL200 (Melfalan 200 mg/m²) (5,6). U 7 nemocných starších 65 let byl použit přípravný režim MEL100 (Melfalan 100 mg/m²) zvolený na základě slibných literárních odkazů zejména italských autorů (20,22,25). U 8 nemocných s pokročilou a prognosticky nepříznivou formou onemocnění resp. u části z nich jako záchranná léčba byl po předchozí autologní transplantaci PKB použit nemyeloablativní režim (nejč. Flu-Cy) s následným podáním alogenního štěpu od shodného sourozence (14,27). Zbývající nemocní – 62 (50,8 %) byli léčeni různými režimy konvenční chemoterapie (MP, VCMF, případně VAD – Adriamycin, Cyclofosamid, Dexametazon, Melfalan, Prednison, Vinkristin) (1,2,15). Základní charakteristiky obou základních skupin sledovaného souboru nemocných jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 1.

K vyhodnocení úspěšnosti jednotlivých léčebných postupů bylo využito křivek přežívání s použitím matematického modelu Kaplana a Meiera, medián přežívání byl odečten graficky (17). V případě, že nebylo mediánu přežití zatím dosaženo, byla vypočtena průměrná délka přežívání vyjádřená v měsících, vymezená dobou od stanovení diagnózy MM do úmrtí.

Výsledky

Ve skupině nemocných léčených režimy konvenční chemoterapie bylo dosaženo 4 CR (6,5 %), 7 VGPR (11,3 %), 26 PR (41,9 %), 12 MR (19,4 %), 11 SD (17,7 %) a 2 PD (3,2 %) (CR – kompletní remise, PP – paraprotein = 0 při použití imunofixace; VGPR – velmi dobrá parciální remise, PP < 10 % vstupní hodnoty; PR – parciální remise, PP < 50 %; MR – minimální odpověď, PP < 75 %; SD – stabilní onemocnění, PP = 75-125 %; PD – progresse onemocnění, PP > 125 %) (21). K termínu 1. 5. 2002 přežívá po konvenční léčbě 45,2 % nemocných, v této skupině nemocných již bylo dosaženo mediánu přežití – 43 měsíců. U nemocných léčených vysokodávkovými režimy bylo dosaženo 17 CR (28,3 %), 12 VGPR (20,0 %), 23 PR (38,3 %), 2 MR (3,3 %) a 4 SD (6,6 %). Po vysokodávkové chemoterapii dosud žije 76,7 % nemocných, jejichž průměrná délka přežití je 38,5 měsíce. Do dne +100 od provedení transplantace zemřeli 3 nemocní (5 %), z toho 2 nemocní byli po 1. autologní transplantaci a 1 nemocný po klasické alogenní transplantaci provedené pro relaps onemocnění po předchozí tandemové autologní transplantaci PKB. Přehledně shrnutí dosažených výsledků léčby u sledovaného souboru nemocných je obsahem tabulky č. 2.

Tabulka č. 1. Základní charakteristiky sledovaného souboru nemocných.

Typ léčby	Konvenční chemoterapie	Vysokodávková chemoterapie
Muži/ženy	23/39	30/30
Ø věk	67 ± 9,1 roku	55 ± 7,4 roku
Ø počet MM buněk v KD	25 ± 19,2 %	29 ± 18,5 %
Ø vstupní koncentrace PP	34,1 ± 19,74 g/l	36,6 ± 25,05 g/l
Stádium onemocnění	24x IIA, 2x IIB, 28x IIIA, 8x IIIB	33x IIA, 2x IIB, 23x IIIA, 2x IIIB
Typ PP	25x IgG kappa 15x IgG lambda 11x IgA kappa 3x IgA lambda 1x IgD lambda 5x kappa-free 2x lambda-free	33x IgG kappa 13x IgG lambda 6x IgA kappa 1x IgA lambda 3x kappa-free 2x lambda-free 2x nesecernující

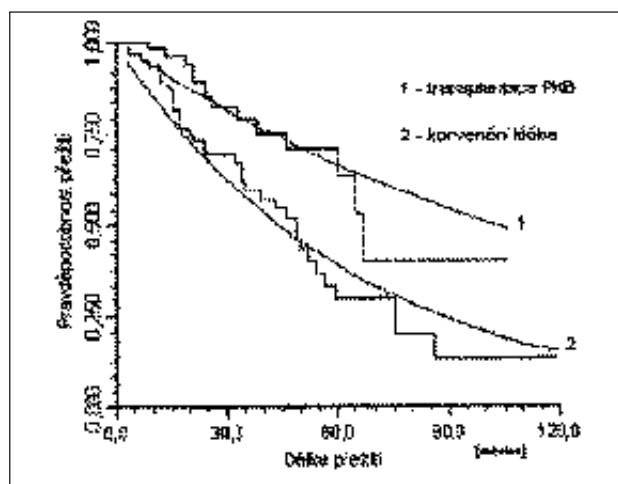
Vysvětlivky: MM ... myelomové, KD ... kostní dřeň, PP... paraprotein

Tabulka č. 2. Přehledné shrnutí výsledků léčby u sledovaného souboru nemocných.

Typ léčby	Konvenční chemoterapie	Vysokodávková chemoterapie
Ø počet MM buněk po léčbě	7 ± 8,1 %	2 ± 1,6 %
Ø koncentrace PP po léčbě	15,1 ± 13,06 g/l	8,6 ± 11,80 g/l
Ø přežití k 1.5.2002	43 měsíců	38,5 měsíců
K 1.5.2002 žije	28/62 = 45,2 %	46/60 = 76,7 %
Dosažený léčebný efekt	4x CR (6,5 %) 15x VGPR (24,2 %) 18x PR (29 %) 12x MR (19,4 %) 11x SD (17,7 %) 2x PD (3,2 %)	17x CR (28,3 %) 19x VGPR (31,7 %) 18x PR (30 %) 2x MR (3,3 %) 2x SD (3,3 %) 2x úmrtí (3,3 %)

Vysvětlivky: MM ... myelomové, PP ... paraprotein

Graf č. 1. Křivky přežívání obou základních skupin sledovaného souboru nemocných.



v grafu č. 1 jsou zobrazeny křivky přežívání obou rozdílně léčených skupin nemocných.

Malé počty nemocných léčených režimem MEL100 a nemyeloablativní alogenní transplantací PKB nedovolují vyslovení jednoznačných statistických závěrů stran srovnání úspěšnosti těchto postupů s klasickou autologní transplantací, kterou byla léčena ve skupině vysokodávkové chemoterapie většina nemocných – 45 (75 %). Nadějně jsou ale zejména výsledky dosažené režimem MEL100 ve skupině nemocných mezi 65-75 lety, když tímto postupem bylo dosaženo 1 CR (14,3 %), 2

VGPR a 4 PR. K 1.5.2002 dosud žije všech 7 takto léčených nemocných a jejich průměrná délka přežití od stanovení diagnózy je již 41 měsíců.

Diskuse

Výsledky léčby dosažené u našich nemocných s MM ve sledovaném období odpovídají literárním údajům (1,2,3,4,5). Přestože nejsou obě rozdílně léčené skupiny nemocných (konvenční x vysokodávkové postupy chemoterapie) navzájem zcela srovnatelné, zejména co se týče věku, i naše výsledky svědčí pro zlepšení léčebného efektu při použití vysokodávkových postupů chemoterapie s podporou PKB (5,6,8,10,25). Nezanedbatelným faktem je i skutečnost, že po vysokodávkových postupech s následnou autologní transplantací kmenových buněk dochází u většiny nemocných k zlepšení kvality jejich života díky vyššímu procentu dosažených CR+VGPR+PR ve srovnání s konvenční chemoterapií. V souvislosti s vysokodávkovou léčbou MM je popisována možnost dosažení CR až u 40 % takto léčených nemocných (5,6,10), tímto postupem se daří prodloužit průměrnou délku přežití oproti konvenční chemoterapii o 10-16 měsíců. Tento léčebný postup je dnes přístupný i skupině nemocných starších 65 let (20,22), což potvrzují i naše zkušenosti a velmi dobré výsledky při použití režimu MEL100 u několika našich nemocných. Bohužel ani vysokodávková chemoterapie ale nevede k trvalému vyléčení nemocných s MM a prakticky u všech lze očekávat relaps onemocnění v různém časovém odstupu od provedení transplantace. Ale i ve skupině nemocných léčených konvenční chemoterapií se výsledky zlepšily oproti historicky uváděným literárním údajům, a to díky zavedení nových podpůrných léčebných opatření (zejména podávání bisfosfonátů) (1,2,9,28).

Dosud problematickým léčebným postupem u MM je použití nemyeloablativních režimů chemoterapie s následným podáním alogenního štěpu (4,14,27). Protože je tento postup zatím spojen s vyšším rizikem komplikací, které mohou vést k podstatnému zhoršení kvality života event. i časnému úmrtí nemocného, měl by zatím tento postup zůstat rezervován pro rizikové nemocné s přítomností několika nepříznivých prognostických faktorů (mladý věk, vysoký beta₂-mikroglobulin, labeling index a prognosticky významné cytogenetické změny) (13,24,29,30). Další zlepšení výsledků léčby u mnohočetného myelomu lze v příštích letech očekávat zejména od zlepšení udržovacích léčebných postupů po vysodávkové léčbě. Probíhají studie s využitím cyklických režimů chemoterapie, léků ovlivňujících angiogenezu a různých postupů imunoterapie (1,16,19,23,26). Převratným objevem v blízké budoucnosti by se mohlo stát nalezení léčebně využitelné specifické protilátky proti myelomovým buňkám, tedy období protilátky antiCD20 známé z léčby lymfomů.

Literatura

- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno, Vydavatelství Masarykovy univerzity, 1999. 370 s.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M.A.: Management of multiple myeloma. Semin. Hematol., 32, 1995, s. 20-30.
- 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., 335, 1996, s. 91-97.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma. Semin. Oncol., 32, 1995, s. 31-44.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D.H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood, 89, 1997, s. 789-793.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Desikan, K.R. et al.: Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood, 93, 1999, s. 55-65.
- Björkstrand, B., Ljungman, P., Bird, J.M. et al.: Double high-dose chemoradiotherapy with autologous stem cell transplantation can induce molecular remissions in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant., 15, 1995, s. 367-371.
- Björkstrand, B., Ljungman, P., Svensson, H. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in

multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European group for blood and bone marrow transplantation. Blood, 88, 1996, s. 4711-4718.

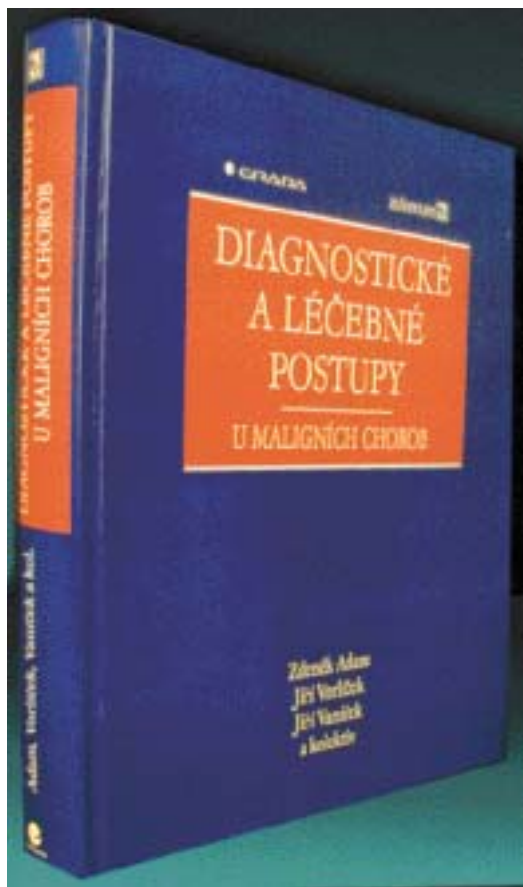
- Boccadoro, M., Palumbo, M., Argentino Ch. et al.: Conventional induction treatments do not influence overall survival in multiple myeloma. Brit. J. Haematol., 96, 1997, s. 333-337.
- Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J. et al.: Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood, 95, 2000, s. 4008-4010.
- Durie, B.G.M., Salmon, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer, 36, 1975, s. 842-854.
- Durie, B.G.M., Salmon S.E.: Therapeutic strategies in multiple myeloma. Bull. Cancer, 67, 1980, s. 450-457.
- Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillem, G. et al.: Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood, 97, 2001, s. 1566-1571.
- Giralt, S., Estey, E., Albitar, M. et al.: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog – containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood, 89, 1997, s. 4531-4536.

15. Greipp, P.R.: Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin. Hematol.*, 29, Suppl. 2, 1992, s. 24-45.
16. Hájek, R., Vášová, I., Adam, Z. et al.: Perspektivy v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 42, 1996, s. 345-350.
17. Kaplan, E.L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Amer. Stat. Ass.*, 53, 1958, s. 457-482.
18. Kyle, R.A.: Newer approaches to the management of multiple myeloma. *Cancer*, 72, 1993, s. 3489-3494.
19. Larkin, M.: Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma (news). *Lancet*, 354, 1999, s. 925.
20. Lokhorst, H.M., Sonneveld, P., Wijermans, P.W. et al.: Intermediate-dose melphalan (IDM) combined with G-CSF (filgrastim) is an effective and safe induction therapy for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 92, 1996, s. 44-48.
21. Moreau, P., Facon, T., Attal, M. et al.: Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*, 99, 2002, s. 731-735.
22. Palumbo, A., Triolo, S., Argentino, Ch. et al.: Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood*, 94, 1999, s. 1248-1253.
23. Raje, N., Anderson, K.C.: Thalidomide: a revival story. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1999, s. 1606-1609.
24. Rajkumar, S.V., Greipp, P.R.: Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 13, 1999, s. 1295-1314.
25. Siegel, D.S., Desikan, K.R., Mehta, J. et al.: Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood*, 93, 1999, s. 51-54.
26. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 341, 1999, s. 1565-1571.
27. Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E. et al.: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 91, 1998, s. 756-763.
28. Šudla, V.: Pokroky v léčbě mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.*, 43, 1997, s. 529-536.
29. Tricot, G., Sawyer, J.R., Jagannath, S. et al.: Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplant. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, s. 2659-2666.
30. Turesson, I., Ahlberg, N., Ahlgren, T. et al.: Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. *Br. J. Haematol.*, 106, 1999, s. 1005-1012.

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U MALIGNÍCH CHOROB

ZDENĚK ADAM, JIRÍ VORLÍČEK, JIRÍ VANÍČEK a kolektiv.
Vydala GRADA Publishing, spol. s r.o., Praha, Česká republika,
v roce 2002. Počet stran 604, náklad ani cena nejsou uvedeny.

Kniha, na první pohled o velkém rozsahu 604 s. je věnována, jak již sám nadpis říká, hlavně příznakům, ale zejména diagnostickým a léčebným postupům u maligních chorob. Je však neuvěřitelné, že se do jejího rozsahu podařilo vložit i základy epidemiologie a systematicky i etiologie probíraných nádorů a jejich skupin. Jiným možným názvem charakterizujícím tuto knihu by pak mohla být „Speciální klinická onkologie“.



Autorsky se na přípravě rukopisu knihy se podílelo téměř 90 odborníků. Po přečtení knihy však mohu říci, že kniha je i přes to psána srozumitelnou jednoduchou řečí. Jednotnost formální úpravy a většinou i slohu svědčí o velké práci hlavních editorů, kteří zřejmě přeformulovali příspěvky jednotlivých spoluautorů do homogenního a edukačně velmi přehledného stylu. Lze tak říci, že editoři splnili cíl, kteří si úvodu stanovili - napsat knihu určenou a užitečnou pro všechny lékaře, kteří se setkávají s maligními nemocemi.

Užitečné informace v ní najdou lékaři první linie, neboť na nich je, aby díky zde prohloubené a systematicky moderně rozšířené teoretické znalosti příznaků jednotlivých maligních chorob nemoc včas diagnostikovali.

Nicméně velmi užitečné a pro každodenní praxi důležité informace v ní najdou i všichni lékaři, kteří jako specialisté léčí nemocné se zhoubnými nádory. Pro ně je kniha *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob* v českém jazyce nesporně nejobsaďnější publikací o léčbě maligních chorob, neboť tomuto tématu (praktické léčbě) se věnuje od první do poslední stránky.

Novou formou, která zatím v české onkologické literatuře není běžná, je definování současné standardní, neboli nejlepší dostupné léčby (*best available standard* anglické literatury). Autoři jednotlivých kapitol se ve svém formulacích opírají o přehled publikované literatury a o publikovaná léčebná doporučení Evropské a Americké onkologické společnosti (ESMO a NCCN *guidelines*), která poměrně přesně definují co lze považovat v současnosti za nejlepší dostupnou standardní léčbu. Definování optimálních léčebných postupů z pohledu roku 2001 a 2002 je jednoznačně největším kladem této knihy a snad i důvodem, proč by ji měl mít každý lékař, který má na starosti pacienty s maligními chorobami. Obdobná doporučení pro léčbu nelze zatím najít v žádné další české literatuře.

Dalším výrazným přínosem této knihy je, že obsahuje překlad poslední verze WHO klasifikace hematologických onemocnění, kterou Světová zdravotnická organizace vydala v roce 2001. Do té doby byly v našem odborném tisku publikovány pouze návrhy REAL a WHO klasifikace.

Za velký klad knihy považuji i velmi koncizně napsané obecnější kapitoly o onkologické prevenci, informačních zdrojích, léčbě infekcí u onkologických pacientů a v neposlední řadě přehlednou kapitolu o problematice transplantace krevtvořných buněk.

Z pohledu morfologa však musím konstatovat, že části pojednávající o histologické klasifikaci - typingu a zejména gradingu - jednotlivých nádorů jsou většinou rámcové a proto někdy až příliš stručné. Jednoznačně bych autorům doporučil intenzivnější spolupráci s morfology při přípravě případného dalšího vydání. Poslední připomínka však nic nemění na mém názoru, že knihu *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob* by měl mít každý lékař poskytující onkologickou péči, či diagnostikující a pro léčbu klasifikující zhoubné nádory.

Prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.