

TERAPIE MNOHOČETNÉHO MYELOMU: ZHODNOCENÍ PŘÍNOSU VYSOKODÁVKOVANÉ CHEMOTERAPIE, INTERFERONU ALFA A BISFOSFONÁTŮ

THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA: THE EFFECT OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY, INTERFERON ALPHA AND BISPHOSPHONATES

ADAM Z., MAYER J., HÁJEK R., VÁŠOVÁ I., VORLÍČEK J.

II. INTERNÍ, HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FNŠP BRNO, BOHUNICE

Souhrn: Medián celkového přežití pacientů s mnohočetným myelomem je 3 roky. Modifikace konvenční chemoterapie zásadně neovlivnila medián přežití. Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorné tkáně dosáhla vyššího počtu kompletních remisí a prodloužila celkové přežití. Proto se tento způsob léčby mnohočetného myelomu rychle rozšířil. Následující text shrnuje výsledky klinických studií. Francouzská randomizovaná prospektivní studie a arkansaské studie (srovnání výsledků vysokodávkované chemoterapie s historickou kontrolní skupinou léčenou konvenční chemoterapií) prokazují prodloužení průměrného přežití o 15 a 14 měsíců. V textu jsou dále diskutovány metody vysokodávkované chemoterapie, role interferonu alfa a bisfosfonátů.

Klíčová slova: mnohočetný myelom - Autologní transplantace - Interferon alfa - Bisfosfonáty.

Summary: The median survival of conventionally treated patients with multiple myeloma is 3 years. Modification of conventional chemotherapy has failed to show an improved survival in most randomized trials. Therapy with dose-escalating alkylating agents induced higher remission rates than conventional treatment. If followed by autologous hematopoietic progenitor cell transplantation, the hematotoxicity of the described dose escalated treatment could be reduced. Results of trials with high dose therapy supported by autologous bone marrow or peripheral blood stem cells are summarized and discussed. The randomized French myeloma trial and the results published by the Arkansas group (comparison of high-dose treated group with historical control group treated with conventional chemotherapy) showed a difference of 15 and 14 months in median survival between conventionally and high-dose treated groups. The method of high-dose chemotherapy as well as the role of interferon alfa and bisphosphonates for patients with multiple myeloma are reviewed.

Key words: Multiple myeloma - Autologous transplantation - Interferon alpha - Bisphosphonates.

1. Úvod

Mnohočetný myelom je jednou z mnoha lymfoproliferativních nemocí řazených REAL klasifikací do skupiny ne Hodgkinsonských lymfomů. Biologii a léčbě této nemoci bylo v české literatuře věnováno dosti místa, poslední podrobný přehled byl publikován v časopise Vnitřní Lékařství (Ščudla, 1997). Hlavním cílem našeho přehledu je zhodnotit přínos vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace a uvést některá novější data o možnostech udržovací léčby. Text je zaměřen na praxi, předkládá údaje, které mohou pomoci při rozhodování o léčbě konkrétního pacienta. V rámci kompletnosti textu připomeneme v úvodu, před analýzou výše uvedených třech otázek základní principy léčby mnohočetného myelomu

1.1. Kdy začít pacienta léčit?

Mnohočetný myelom, podobně jako jiné lymfoproliferativní nemoci nízkého stupně malignity, je dostupnými prostředky nevyléčitelný. Proto je nutno připomenout, že zahájení chemoterapie není indikováno v počáteční fázi nemoci. Prvopočáteční bezpříznakové období může trvat roky a občas může dojít ke spontánním remisím. Předčasné zahájení chemoterapie by pacientovi neprospělo, spíše naopak. Proto u mnohočetného myelomu (podobně jako u jiných nízké maligních lymfoproliferativních chorob) je chemoterapie indikována, až se nemoc začne projevovat symptomy.

Indikací k zahájení léčby mnohočetného myelomu je stanovení klinického stadia II anebo III dle Durieho a Salmona, viz tabulka 1.

Tabulka 1.

Klinická stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona

I. stadium	Jsou splněny <u>všechny</u> níže uvedené podmínky: 1. Koncentrace hemoglobinu >100 g/l 2. Koncentrace Ca do 3 mmol/l 3. Normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocyтому. 4. Relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l b) M-IgA < 30 g/l c) Exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hod.
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia
III. stadium	Je splněna <u>alespoň jedna</u> z následujících podmínek: 1. Koncentrace hemoglobinu < 85 g/l 2. Zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l 3. Vícečetná osteolytická ložiska 4. Vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g b) M-IgA > 50 c) Vyloučení více než 12 g lehkých řetězců močí za 24 hodin
Subklasifikace	A. Normální funkce ledvin. B. Selhávání ledvin se zvýšenou koncentrací kreatininu

Zahajovat léčbu u pacientů v I. klinickém stadiu se doporučuje pouze v případě pravděpodobné časné progresse nemoci. V tabulce 2 uvádíme námi používaná prognostická kritéria pro časnou progresi nemoci u pacientů v klinickém stadiu I.

Tabulka 2.
Rizikové faktory pro časnou progresi I. klinického stadia (Facon, 1995)

1.	Koncentrace hemoglobinu pod 120 g/l
2.	Koncentrace M-IgG > 30 g/l nebo koncentrace M-IgA > 25 g/l
3.	Počet plazmocytů v kostní dřeni > 25 %
	Progrese je pravděpodobná, jsou-li splněny dvě ze tří podmínek

M-IgG = monoklonální imunoglobulin typu IgG

M-IgA = monoklonální imunoglobulin typu IgA

Až bude objevena léčba s kurativním potenciálem pro pacienty s mnohočetným myelomem, bude vyčkávací přístup u bezpříznakových pacientů opuštěn.

1.2. Komplexní terapie mnohočetného myelomu

Léčba mnohočetného myelomu vyžaduje na rozdíl od jiných lymfoproliferativních onemocnění důsledný komplexní přístup, zahrnující cytostatickou terapii, radioterapii, intenzivní podpůrnou léčbu (bisfosfonáty, gamaglobuliny) a ortopedické konzervativní i operační léčení. Léčbu lze provádět převážně ambulantně do té doby, než nastanou závažnější komplikace vyžadující specializované nemocniční léčby. Nyní stručně k významu jednotlivých modalit léčby.

1.3 Radioterapie

Radioterapie je nedílnou součástí komplexní léčby mnohočetného myelomu. Takzvaná kurativní dávka, která se pohybuje kolem 30 - 40 Gy, je schopna zničit velké množství myelomových buněk v ozařeném ložisku. Destrukce myelomových buněk znamená zmenšení stimulace osteoklastů a snížení jejich osteolytické aktivity. Zastaví se tak progresse osteolýzy a nastoupí reparační pochody způsobující mnohdy rentgenově patrnou osteosklerózu a zpevnění kosti. Mimoto má radioterapie svůj vlastní analgetický účinek a to i v nižších dávkách. Se snižováním dávek klesá cytotoxický vliv na myelomové buňky, ale analgetický efekt zůstává zachován. Není-li tedy možné použít takzvanou kurativní dávku, je vhodné alespoň paliativní, analgetické ozaření.

Co ozařovat? Pokud je na rentgenovém snímku patrně větší osteolytické ložisko v nosném skeletu, považujeme za vhodné je ozařit, byť by ještě nebylo bolestivé. Cílem je zabránit progresi ložiska a tím patologické fraktury, která by omezila hybnost pacienta. Ložiska mimo nosný skelet ozařujeme, pokud jsou bolestivá. **Kdy ozařovat?** Je-li plánován sběr kmenových hemopoetických buněk, je vhodné radioterapii odložit až po jejich sběru a provést ji ještě před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. V případě nutnosti provést ozaření ještě před sběrem kmenových hemopoetických buněk z periferní krve, je vhodné použít malého ozařovacího pole. Ozaření větší oblasti, v níž probíhá krvetvorba, zmenší výtěžek sběru kmenových hemopoetických buněk.

1.4. Ortopedická léčba

S ortopedem konzultujeme každou patologickou frakturu. V případě komprese obratlů může jediné ortoped rozhodnout, je-li dostačující zevní fixace ortézou, nebo je-li nutné operační zpevnění. Dojde-li k patologické fraktuře končetiny, měla by se vždy upřednostnit vnitřní fixace před zevní, pokud je její provedení technicky možné. Po zhojení operační rány po vnitřní fixaci kosti zpravidla následuje radioterapie na ložisko osteolýzy. Myelomové buňky jsou na ozaření citlivější než osteocyty, takže po ozaření je naděje, že převáží osteoneogeneza nad osteolýzou.

1.5. Standardní chemoterapie

Základními léky pro léčbu mnohočetného myelomu jsou alkylační cytostatika a glukokortikoidy. Alkylační cytostatika ničí

myelomové buňky poškozením jejich nukleových ky Glukokortikoidy ničí myelomové buňky indukci jejich ptotické smrti. Klasickým léčebným postupem, použív po desetiletí, je perorální monoterapie melfalanem (Al nem) v obvyklé úhrnné dávce 1 mg/kg váhy rozděle: 5 či 7 dnů s následující měsíční pauzou. K tomu navíc nison 1 - 2 mg/kg po 7 dní. Protože tento standardní pos stále občas používán, připomínáme, že se nesmí opom kontrolovat dvacátý den od podání Alkeranu krevní a příští dávku upravit tak, aby počet leukocytů klesal na noty mezi 2,0 až 1,5 x 10⁹/l. Kontrolní krevní obraz nás ba informuje o biologické aktivitě podané dávky, o její d tečnosti či nedostatečnosti a o nutnosti zvýšení anebo sn perorální dávky Alkeranu v dalším cyklu. Dle míry leul nie upravovaná dávka se u našich pacientů pohybovala od až do 200 % výše uvedené doporučené dávky (1 mg/kg). E dem je velmi nekonstantní vstřebávání Alkeranu ze zaží ho traktu.

Od nitrožilní polychemoterapie se očekávalo zás prodloužení přežití pacientů s mnohočetným my mem. V předchozích desetiletích byla v mnoha prospe ních randomizovaných studiích srovnávána různá sché polychemoterapie se zlatým standardem, za který je pov vána léčba melfalanem a prednisonem. Zkušenosti z tě studií lze následovně shrnout: léčebný účinek nitrožilně kované polychemoterapie nastupuje mnohem rychleji než nek perorální monoterapie, nevede však ke statist významnému prodloužení přežití.

Gregory se spoluautory provedl metaanalýzu všech publi vaných studií srovnávajících konvenční polychemoter s monoterapií alkeranem a prednisonem a vyvodil z ní n: dující konstatování: „**melfalan a prednison je vhodný pacients s dobrou prognózou a naopak nevhodný pro p enty se špatnou prognózou, pro něž je vhodnější nitro: polychemoterapie**“ (Gregory, 1992). Z toho se odvíjí i d ručení pro standardní léčbu: u pacientů s nepříznivými gnostickými faktory a u pacientů s nepřijemnými přízr nemoci upřednostnit polychemoterapii před monoter: Rychlejší nástup účinku polychemoterapie znamená rych zlepšení kvality života. Mimoto agresivní formy jsou m terapií hůře ovlivnitelné než polychemoterapií. Pokud se z šují funkce ledvin v důsledku nefrotoxicity lehkých řetě je rovněž nutno podat agresivní chemoterapii k co nejry lejšímu potlačení jejich produkce. Při selhání funkce le používáme obvykle režim VAD (vincristin, adriamycin, d methazon), jehož dávky není nutno upravovat v závislost funkci ledvin. Je-li pacient asymptomatický a bez negativ prognostických faktorů, je perorální léčba Alkeranem d čující, pokud ovšem není pacient směřován k vysokodáv vané chemoterapii s podporou autologní transplantace. Klasická chemoterapie prodloužila medián přežití z 1,5 r bez léčby na 3 - 4 roky (Gregory, 1992).

2. Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autolo transplantace krvetvorných buněk

Autologní transplantace krvetvorných buněk odstranila pr bariéru, která bránila dalšímu zvyšování dávek cytost: a umožnila zvyšovat jejich dávku až k nové, zatím nepřek čitelné hranici, kterou je jejich nehematologická (orgáno toxicita. Přehledy zaměřené na vysokodávkovanou chemc rapii byly již v české literatuře opakovaně publikov (Mayer a Vorlíček, 1995 a 1997, Koza, 1997).

Po desetiletí klinického zkoušení je vysokodávkovaná cI monoterapie s autologní transplantací považována za standa ní léčbu pro vhodné pacienty s mnohočetným myelome Melfalan, který byl prvním úspěšným lékem pro tuto chorob a který se stal zlatým standardem, s nímž byly porovnává jiné způsoby konvenční chemoterapie, neztratil vůbec nic své pozice. Monoterapie vysokou dávkou melfalanu 200 mg/ je nejpožívanější předtransplantační režim. Byly samozř

mě testovány mnohalékové předtransplantační režimy i jejich kombinace s celotělovým ozářením. Kombinované režimy měly však více časných i pozdních nežádoucích účinků. Výsledný léčebný efekt kombinace celotělového ozáření a chemoterapie nebyl vyšší než efekt pouhé chemoterapie, kombinace s celotělovým ozáření však byla výrazně toxičtější (Goldschmidt, 1997). Předtransplantační režim s 200 mg/m² je nyní celosvětově považován za nejlépe tolerovaný a nejvhodnější předtransplantační režim pro pacienty s mnohočetným myelomem.

Léčbu mnohočetného myelomu s pomocí vysokodávkované chemoterapie lze rozčlenit na následující fáze:

1. Indukční chemoterapie,
2. Stimulační léčba se sběrem kmenových buněk,
3. Vlastní vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace,
4. Udržovací léčba,
5. Léčba relapsu.

V dalším textu se zmíníme o prvních 4 fázích, léčbě relapsu jsme věnovali samostatný článek (Adam, 1998).

2.1. Indukční chemoterapie

Cílem indukční chemoterapie je zmenšit myelomovou masu a nepoškodit přitom kmenové hemopoetické buňky a umožnit tak jejich úspěšný sběr.

2.1.1. Jaký režim zvolit pro indukční léčbu?

Nečastěji je používán režim VAD, obsahující čtyřdenní kontinuální infúzi adriamycinu (9 mg/m²/den) a vincristinu (0,5 mg/m²/den) a opakované vysoké dávky dexamethazonu (40 mg 1. až 4., 10. až 13. a 20. až 23. den). Cykly VAD se opakují ve čtyřtydenních intervalech. Výhodou VAD režimu je vysoká účinnost, rychlý nástup účinku, nízká kardiotoxicita kontinuálně podávaného adriamycinu ve srovnání s jeho bolusovou aplikací. Barlogie udává průměrný pokles M-Ig u chemosenzitivních pacientů léčených chemoterapií VAD 0,9 měsíce s rozmezím 0,3 - 1,6 měsíce (Barlogie, 1984). Dle našich předchozích zkušeností tento režim dosáhl maximálního poklesu M-Ig v průměru po 3,3 měsících (Adam, 1994). Nevýhodou režimu VAD je kanylace centrální žíly a vše co je s tím spojené, neboť kontinuální infúzi adriamycinu a vincristinu nelze podat do periferní žíly. Režim VAD má však i další slabé stránky. Nezralé klonální buňky produkují interleukin 6, který má antiapoptotický účinek, schopný rušit apoptotický vliv dexamethazonu na tyto buňky. Ničivý účinek chemoterapie VAD působí tedy hlavně na vyzrálé myelomové buňky a méně již na prekurzorovou populaci, z níž se vyvíjejí zralé myelomové buňky. Proto, ačkoliv efekt chemoterapie VAD rychle nastupuje a je výrazný, nevedla sama tato léčba k prodloužení přežití ve srovnání s jinými způsoby konvenční léčby (Barlogie, 1997).

Pro komplikace spojené s kanylací centrální žíly holandsí lékaři testovali modifikaci chemoterapie VAD s bolusovou aplikací adriamycinu a vincristinu. Konstatovali, že i tento způsob léčby je účinný, i když jejich studie nebyla randomizovaná a měla pouze jedno rameno s bolusovou aplikací (Segeren, 1997). Randomizované srovnání bolusového versus kontinuálního VAD zatím nebylo publikováno. V další plánované klinické studii s vysokodávkovanou chemoterapií plánují holandsí lékaři injekční formou chemoterapii VAD (Lokhorst, 1998). V německé studii ze stejného důvodu připouští provedení indukční chemoterapie jak režimem VAD, tak ambulantně aplikovatelným režimem VCAP (vincristin 1 mg i.v. 1. den, doxorubicin 25 mg/m² 1. den, cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. 1. - 4. den a prednison 100 mg 1. až 4. den). Francouzská studie dokonce připouštěla v rámci indukční léčby režimy VMCP-VBAP (vincristin, melfalan, cyklofosfamid, prednison - vincristin BCNU, doxorubicin, prednison). Domníváme se, že případná nepatrně nižší účinnost bolusové formy režimu VAD by při následné vysokodávkované che-

moterapii neměla mít zásadní vliv na výsledek léčby. Proto u pacientů, u nichž je kontinuální podávání VAD spojeno se závažnými komplikacemi, provádíme bolusovou aplikaci.

Z hlediska výtěžku separace kmenových hemopoetických buněk jsou obě modifikace režimu VAD (kontinuální nebo bolusová) jistě z uvedených režimů nejvhodnější. Za přijatelný považujeme i režim VCAP, který obsahuje minimální dávku cyklofosfamidu, nikoliv však jiné režimy s vyšší dávkou alkylačních cytostatik. Z hlediska kvality života je jistě výhodnější režim VID (vincristin, idarubicin, dexamethazon) s perorální aplikací idarubicinu než režim VAD s aplikací do centrální žíly, avšak je značně dražší. Režim VID používají k indukční léčbě před sběrem kmenových buněk například italsí autoři (Patriarca, 1998).

2.1.2. Kolik cyklů indukční léčby aplikovat?

Optimální počet cyklů indukční chemoterapie není stanoven. Skupina kolem Barlogieho standardně používá 4 VAD režimy, francouzská studie IFM 90 uvádí 4 - 6 cyklů indukční léčby. Multicentrická studie z Heidelbergu doporučuje takový počet cyklů, který dosáhne fáze plato, jejich počet však nesmí přesáhnout 6. Pak teprve následuje sběr kmenových buněk. Určení termínu pro sběr kmenových hemopoetických buněk vychází z teoretických postulátů:

- a) Tím dříve se ke sběru přistoupí (čím menší předléčenost), tím lepší výtěžek sběru z hlediska kvantity a kvality hemopoetických buněk.
- b) Čím menší je redukce masy myelomových buněk, tím větší je myelomová kontaminace koncentráту hemopoetických buněk.

Vycházejíce z těchto postulátů je ve většině studií doporučováno provést sběr kmenových buněk do půl roku od zahájení indukční léčby.

2.2. Stimulační chemoterapie a sběr kmenových buněk

K dispozici je hodně stimulačních režimů a jsou i velké variace v dávkách leukocytárních růstových faktorů. Jejich přehled uvádí Demirer, 1996. Nejvíce jsou stále používány u myelomu různé vysoké dávky cyklofosfamidu. Po aplikaci stimulační dávky cyklofosfamidu a růstových faktorů dochází i ke vzestupu počtu myelomových progenitorů v periferní krvi, jejich vzestup je však opožděn o několik dní za vzestupem CD34+ buněk. Optimální je proto provést a dokončit sběr kmenových buněk v prvních dvou dnech po jejich vzestupu (Gazitt, 1995). Kmenové hemopoetické buňky lze získat po dostačující dávce leukocytárních růstových faktorů i bez cyklofosfamidu (Bensinger, 1993, Desain, 1996, 1998). Metodou kvantitativní PCR, bylo však zjištěno, že při podání samotných růstových faktorů obsahoval sběr více myelomových buněk v přepočtu na CD34+ buňky, než při použití kombinace cyklofosfamidu a leukocytárních růstových faktorů (Cremmer, 1998).

Jednorázová vysoká dávka cyklofosfamidu má dobrý stimulační efekt, ale protimyelomový efekt je menší než při rozložení stejné dávky cyklofosfamidu do více dní. Proto zřejmě holandská hemato-onkologická skupina HOVON ve své studii podává dva VAD cykly do periferní žíly, 2 cykly středně vysoké dávky melfalanu (70 mg/m²) s podporou leukocytárních růstových faktorů. Po první středně vysoké dávce melfalanu se provede sběr kmenových hemopoetických buněk a poté jsou pacienti randomizováni do větve s autologní transplantací a následnou udržovací léčbou, anebo po druhém středně dávkovaném melfalanu následuje již jen udržovací léčba interferonem alfa. Leukopenie a trombocytopenie trvá po uvedené střední dávce melfalanu kolem 8 dnů (Lokhorst, 1998). Heidelbergské centrum používá pro stimulaci stále monoterapii cyklofosfamidem nebo ifosfamidem, centrum v Tübingen preferuje kombinovaný režim (ifosfamid 2500 mg/m² den 1-3, epirubicin 100 mg/m² den 1-3 a etoposid 150 mg/m² den 1-3).

Autoři z Tübingen tvrdí, že tímto stimulačním režimem dosahují vyšších výtežků než dříve dosahovali cyklofosfamidem (Straka, ústní sdělení).

Stimulační chemoterapie má tedy dva cíle. Prvním je dosažení maximálního sběru hemopoetických buněk, druhým je redukce myelomových buněk. Který z mnoha stimulačních režimů nejlépe splní tyto cíle, ukáží až další roky.

2.3 Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologních hemopoetických buněk

2.3.1. Kdy provést vysokodávkovanou chemoterapii?

Ve většině studií následuje vysokodávkovaná chemoterapie ihned po sběru kmenových hemopoetických buněk. Barlogie v rámci takzvané „total therapy“ vložil mezi stimulační a transplantační léčbu ještě režim EDAP (etoposid, dexamethazon, cytosin-arabinosid a cisplatinu). Tento režim však značně zvýšil toxicitu celého postupu a v současnosti není na tomto pracovišti běžně používán. V některých německých centrech (Heidelberg) vkládají po sběru kmenových buněk při nedostatečné léčebné odpovědi ještě několik cyklů VBMCP (neboli M2 protokol). Cílem je maximální léčebná odpověď dosažitelná klasikou chemoterapií. Pak teprve následuje autotransplantační léčba.

Vysokodávkovanou chemoterapii lze však také odložit až do relapsu po remisi navozené standardní chemoterapií. To dokazuje další francouzská studie srovnávající časné provedení autotransplantační léčby s jejím provedením v relapsu nemoci. Mezi oběma skupinami nebylo signifikantního rozdílu v celkovém přežití (Ferland, 1995). Většina autorů se však snaží již v počátku nemoci dosáhnout maximální léčebnou odpověď a tedy provést vysokodávkovanou chemoterapii brzy po sběru kmenových hemopoetických buněk.

Podat pacientům s nedostatečnou léčebnou odpovědí po sběru kmenových buněk několik cyklů relativně dobře tolerované chemoterapie VBMCP, ještě před vysokodávkovanou chemoterapií, se jeví velmi logické. Podání chemoterapie EDAP před autotransplantací není pro její toxicitu obecně přijato. Musíme konstatovat, že neznáme přesnou odpověď na otázku, jsou-li další cykly standardní chemoterapie, podávané po sběru kmenových buněk ještě před vlastní vysokodávkovanou chemoterapií přínosem, neboť tato otázka nebyla studována prospektivně randomizovaně.

2.3.2. Jaké předtransplantační režimy je možno použít a jak velké je riziko autologní transplantace?

Přehled vysokodávkovaných režimů používaných u pacientů s diagnózou myelomu i četnost jejich komplikací uvádějí Jagannath, 1997 a Kovacovics, 1997. Nejpoužívanější jsou dva režimy, melfalan 200 mg/m² anebo melfalan 140 mg/m² a celotělové ozáření. Efektivita a tolerance režimů melfalan 200 mg/m² versus melfalan 140 mg/m² a celotělového ozáření u chemo-senzitivních pacientů byla srovnána v randomizované studii. Uvedené režimy se signifikantně nelišily v počtu léčebných odpovědí, režim s celotělovým ozářením měl však více nežádoucích účinků (Goldschmidt, 1997).

Předtransplantační monoterapie melfalanem je ze všech režimů nejlépe tolerována. Centrum v Arkansasu udává celkem 3% úmrtí v souvislosti s tandemovou transplantací (Barlogie, 1997). Podobně ani v jiných studiích není mortalita spojená s autotransplantační léčbou nově diagnostikovaných pacientů odlišná, kolísá od 2 do 3% při použití vysoké dávky melfalanu. Centrum v Heidelbergu udává při tandemové transplantaci s výše uvedenou dávkou melfalanu mortalitu jen 1,5% (Goldschmidt, 1998). Lékaři z Boloně udávají dokonce nulovou mortalitu po první autologní transplantaci po 200 mg/m² melfalanu, ta se však po druhé transplantaci s kombinovaným režimem melfalan a busulfan zvýšila na 5% (Cavo, 1998).

Méně často byly testovány režimy s busulfanem v monoterapii, nebo kombinace s cyklofosfamidem a thiotepou. Tyto

režimy nepředstihly první dva svojí účinností, předstihly je však svojí toxicitou. Při použití agresivnějších kombinovaných předtransplantačních režimů se zvýšila s léčbou spojená mortalita v průměru na 11 %, jak uvádí v přehledu Jagannath, 1997. Autoři ze Seattlu testovali režim BUCY (busulfan a cyklofosfamid) a u některých pacientů jej kombinovali s celotělovým ozářením. Dosáhli 24 % mortality. Uvádějí, že pacienti s myelomem z nejasných příčin tolerovali režim BUCY podstatně hůře než jiní nemocní (Bensinger, 1996). Admiraal udává v souvislosti s režimem BUCY a autologní transplantací 14 % úmrtí (Admiraal, 1998).

Melfalan 200 mg/m² je v současnosti považován za velmi účinný a přitom nejlépe tolerovaný předtransplantační režim. Lze říci, že představuje standardní transplantační režim pro pacienty s mnohočetným myelomem.

Z nově navržených režimů považujeme za vhodné zmínit se o kombinaci melfalanu a etoposidu, který použili izraelští lékaři a kterým dosáhli 24 kompletních remisí ve skupině 28 pacientů. Předtransplantační režim sestával z aplikace 60 mg/m² melfalanu po 3 dny a etoposidu 600 mg/m² podávaného ve 4 hodinové infuzi den -5, -4 a -3. Tři z těchto pacientů však měli II. stupeň venookluzivní nemoci jater (Hardan 1998).

2.3.2.1. Je možno dále zvýšit dávku melfalanu?

Je samozřejmě otázkou, zda oněch 200 mg/m² melfalanu představuje maximum, které lze pacientům nabídnout. Testována byla dávka 220 mg/m². Mukositida byla po této dávce výrazně větší, čtvrtého stupně WHO klasifikace dosáhla u 64 % léčenných. Soubor pacientů, na kterém byla tato dávka testována, byl však malý, takže nelze srovnávat účinnosti. Lze pouze konstatovat že tuto dávku je možno aplikovat, ale že nežádoucí účinky jsou větší než po 200 mg/m² (Moreau, 1998).

2.3.2.2. Vzácné nežádoucí účinky vysokých dávek melfalanu

Ačkoliv je tolerance uvedené dávky melfalanu velmi dobrá, přesto u některých pacientů může dojít k život ohrožujícím komplikacím. Způsobuje to interindividuální variabilita v jeho metabolismu a tedy i toleranci.

Ke vzácným komplikacím patří těžké encefalopatie. Byli popsáni dva pacienti s renální insuficiencí, kteří po vysoké dávce melfalanu, 200 mg/m² upadli v době obnovení krve-tvorby do těžkého komatu s křečemi. Další komplikací byla závažná hemoragická mukositis. Na vzniku encefalopatie se zřejmě podílela změna farmakokinetiky melfalanu vlivem renální insuficience (Schuh, 1998). Ve zprávách o projevech předávkování melfalanu, které se objevily v posledních letech, dominovaly vždy poruchy vědomí až koma a také krácení z gastrointestinálního traktu.

2.3.3. Jaký vliv má autotransplantační léčba na délku přežití?

To je základní otázka, na kterou musíme odpovědět jak pacientovi, tak i sobě, indikujeme-li vysokodávkovanou chemoterapii. Nejpřesnější pro hodnocení přínosu jakékoliv léčby jsou prospektivní randomizované studie, v nichž jsou pacienti rozdělováni do dvou odlišně léčených skupin. Rozdělení musí být přitom takové, aby obě skupiny byly pokud možno srovnatelné nejen věkem, ale i stadiem nemoci a prognostickými faktory. Takovou je francouzská IFM 90 studie, srovnávající klasickou chemoterapii melfalan (vincristin, melfalan, cyklofosfamid, prednison) s jedním cyklem vysokodávkované autotransplantační chemoterapie. Do obou větví této studie bylo randomizováno celkem 200 pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním. Konvenčně léčená skupina dostávala po 12 měsících střídavě polychemoterapii VMCP VBAP v třítydenních intervalech (18 cyklů) a pak udržovací léčbu interferonem alfa. Skupina s vysokodávkovanou chemoterapií dostala 4-6 cyklů chemoterapie VMCP a VBAP a následovala vysokodávkovaná chemoterapie, melfalan 140 mg/m² a celotělové

Tabulka 3. Studie INF 90: autotransplantační versus klasická chemoterapie (Attal a kol., 1997)

Hodnocený parametr	Autotransplantační léčba	Klasická chemoterapie
Medián bezpříznakového přežití (remise)	28 měsíců	18 měsíců
Pravděpodobnost 6-letého bezpříznakového přežití	24 %	15 %
Medián celkového přežití	57 měsíců	42 měsíců
Pravděpodobnost 6-letého celkového přežití	43 %	21 %

ozáření 8 Gy s podporou autologní transplantace kostní dřeně. Udržovací léčba interferonem alfa byla aplikována až do známek relapsu. Poslední průběžná analýza této velké studie byla provedena v únoru 1997. Výsledky této analýzy (tabulka 3) byly poprvé zveřejněny na konferenci o myelomu v Bostonu v červnu 1997 a publikovány formou abstrakt. Autotransplantační léčba v této studii prodloužila medián přežití o 15 měsíců. Kompletní remise po vysokodávkované chemoterapii dosáhlo 22 % pacientů (Attal, 1997). Další centrum, které má dostatečný počet pacientů pro srovnání délky přežití po klasické a vysokodávkované chemoterapii, je hematologické pracoviště v Arkansasu, USA. Vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací zde léčili do konce roku 1997 celkem 542 pacientů. Lékaři z Arkansasu propagují provedení dvou po sobě následujících (tandemových) vysokodávkovaných chemoterapií. Uvádějí, že druhá transplantace zvýšila počet kompletních remisí, což je nejpodstatnější prognostický faktor pro délku přežití. Při hodnocení 231 nově diagnostikovaných pacientů konstatovali postupně se zvyšující počet kompletních remisí (CR): 5 % CR po 3 VAD cyklech, 17 % CR po ukončení sběru kmenových buněk, 30 % CR po první autotransplantaci a 48 % CR po druhé autotransplantaci. První autologní transplantaci absolvovalo 84 % a druhou transplantaci 71 % z oněch původních 231 pacientů (Jagannath, 1997). V roce 1996 uváděli autoři z Arkansasu 24 % kompletních remisí po první a 43 % kompletních remisí po druhé autotransplantační léčbě (Vesole, 1996). Podobný počet kompletních remisí po tandemové transplantaci (44 %) udávají i autoři z Heidelbergu (Goldschmidt, 1998). Z uvedených pěti set pacientů léčených v Arkansasu bylo vybráno ke srovnávací analýze celkem 123 nově diagnostikovaných nemocných, kteří byli zařazeni do autotransplantačního protokolu s tandemovou transplantací (Total Therapy = 4 cykly VAD, sběr kmenových buněk po stimulační dávce cyklofosfamidu, 1 cyklus EDAP a 2 cykly vysokodávkované chemoterapie, první autotransplantace po melfalanu, 200 mg/m² druhá autotransplantace buď po stejné dávce melfalanu, nebo po 140 mg/m² v kombinaci s celotělovým ozářením) Pro srovnání byl vybrán shodný počet pacientů se stejnými prognostickými parametry, kteří byli dříve léčeni klasickou (konvenční) chemoterapií v rámci SWOG studií. Jde o srovnání s takzvanou historickou skupinou. Výsledky srovnání jsou uvedeny v tabulce 4. Tandemová autotransplantační léčba (Total Therapy) prodloužila medián přežití o 14 měsíců.

Tabulka 4. Srovnání výsledků tandemové autotransplantace se standardní chemoterapií (Barlogie, 1997)

Hodnocený parametr	Autotransplantační léčba s následující aplikací interferonu alfa	Standardní terapie v rámci SWOG studií, bez udržovací léčby interferonem
Medián bezpříznakového intervalu (od konce léčby)	49 měsíců	22 měsíců
Medián celkové přežití (od zahájení léčby)	62 měsíců	48 měsíců

2.3.4. Jeden nebo dva cykly vysokodávkované chemoterapie?

Vysoký počet kompletních remisí dosažený tandemovou transplantací byl tak sugestivní, že se tato léčba rychle rozšířila do mnoha center, bez dalšího ověřování randomizovanými studii a mnozí odborníci ji považují v současnosti za nejlepší standard. Francouzští hematologové pohotově zareagovali na výsledky z Arkansasu a v roce 1994 zahájili další studii (IFM 94), která má odpovědět na otázku, zda je tandemová autotransplantace lepší než jeden cyklus autotransplantační léčby. Do studie IFM 94 bylo již přijato 400 pacientů. Celkem 200 pacientů bylo již dostatečně dlouho sledováno a vyhodnoceno. První vysokodávkovaná chemoterapie obsahuje melfalan 140 mg/m² a celotělové ozáření 8Gy. Druhá vysokodávkovaná chemoterapie obsahuje pouze Alkeran 140 mg/m². Mezi skupinami s jedním a dvěma cykly autotransplantační léčby nebylo shledáno statisticky významného rozdílu. Pravděpodobnosti dvouletého bezpříznakového a celkového přežití byly 54% a 71% po jedné versus 57% a 67% po dvou transplantacích (Attal, 1998). Počet léčebných odpovědí v obou skupinách znázorňuje tabulka 5.

Tabulka 5. Léčebná odpověď po jedné versus po dvou vysokodávkovaných chemoterapiích (Attal, 1998)

Léčba	Kompletní remise (CR)	Velmi dobrá PR	Parciální remise (PR)	Minimální odpověď	Progrese nemoci
Jedna autotransplantace	32 %	5 %	43 %	12 %	8 %
Dvě autotransplantace	33 %	10 %	41 %	3 %	13%

Jsou dva cykly melfalanu 200 mg/m² výhodnější než jeden cyklus? Na tuto otázku lze odpovědět pouze spekulativně, neboť nejsou publikovány výsledky žádné velké randomizované studie, zaměřené na tuto otázku. Zastánci tandemové transplantace sice argumentují výsledky IMF 90 studie, prokazující nadřazenost autotransplantace nad konvenční chemoterapii, zároveň ale odmítají zevšeobecnit výsledky IMF 94 studie neprokazující přínos druhého cyklu autotransplantační léčby. Tvrdí, že v INF 94 je použita suboptimální dávka melfalanu v druhém cyklu léčby a že dosažení kompletní remise (CR) je zásadním prognostickým faktorem pro délku přežití a počet CR je při tandemové transplantaci jasně vyšší. Odpůrci paušálního provádění tandemové transplantace zase argumentují: řídíme-li se výsledky studie IMF 90, měli bychom přijmout i výsledky studie IMF 94. Po tandemové autotransplantační léčbě je pozorován vyšší počet kompletních remisí než po jednom cyklu vysokodávkované chemoterapie. Je také známo, že dosažení kompletní remise je dobrým prognostickým faktorem. Tato fakta však zdaleka nedokazují, že z tandemové transplantace budou mít užitek všichni pacienti a že její provedení bude spojeno s dalším prodloužením života. Tento průkaz může přinést jediné velká randomizovaná prospektivní studie. Ačkoliv arkansaská studie má vyšší počet kompletních remisí než francouzská studie IMF 90, obě studie uvádějí přibližně shodné prodloužení celkového přežití proti klasické léčbě, o 14 a 15 měsíců, viz tabulky 3 a 4. Arkansaská studie má delší přežití jak v konvenčně léčené skupině, tak v autotransplantačně léčené skupině. Domníváme se, že tento rozdíl souvisí s určitým výběrem pacientů v amerických studiích, který je dán tím, že k léčbě přicházejí pacienti s určitým socioekonomickým zajištěním a schopností přiležet na léčbu do Arkansasu třeba z New Yorku či Los Angeles. Doufáme, že toto dilema bude brzy rozřešeno prospektivní klinickou studií. Na základě uvedených dat zastáváme názor, že provedení tandemové transplantace by mělo být výběrové. Tandemovou transplantaci provádíme jen u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí na první cyklus léčby. To znamená u pacientů, u nichž koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru nepoklesla pod 75% výchozí hodnoty do

6 měsíců od první a kteří první cyklus tolerovali bez větších komplikací. Šestiměsíční hranici jsme si stanovili na základě práce anglických autorů popisujících pozvolný pokles M-Ig u některých pacientů (Singhal, 1995).

2.3.5. Lze podat vysokodávkovanou chemoterapii i pacientům s renální insuficiencí?

Renální insuficience ani dialýza již není kontraindikací vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací. Léčba pacientů s renální insuficiencí vysokou dávkou melfalanu byla v literatuře opakovaně popsána a bylo konstatováno, že tato léčba je proveditelná i u těchto pacientů, ale že se musí počítat s výraznějšími nežádoucími účinky, tedy hlavně s dlouhodobější mukositudou. První farmakokinetická studie hodnotící aplikaci melfalanu (100 mg/m^2 dva dny po sobě) byla publikována autory z Arkansasu v roce 1996. Uvádějí v ní, že nenalezli statisticky významné rozdíly ve farmakokinetice melfalanu a v toleranci léčby mezi pacienty s renální insuficiencí a pacienty s normální funkcí ledvin. Poločas melfalanu u pacientů s renální insuficiencí byl 1,1 hodiny. U obou skupin pacientů nepozorovali rozdíly v intenzitě poškození sliznic chemoterapií. Zároveň však konstatovali značnou interindividuální variabilitu v metabolismu a tedy farmakokinetice melfalanu. Rozdíl v hodnotách plazmatického poločasu i plochy pod křivkou (AUC = area under curve) mezi pacientem s nejvyšší a nejvyšší hodnotou dosáhl desetinásobku. Rozdíl melfalanové clearance mezi pacienty s nejvyšší a nejnižší hodnotou dosáhl pětinasobku. Melfalan byl rychle metabolizován i u pacientů s renální insuficiencí, medián terminálního poločasu byl 69 minut. Pro očištění od jakéhokoliv léku se běžně vyžaduje interval 5 poločasů. To znamená, že i u pacientů s renální insuficiencí lze bezpečně podat transplantát 24 hodin po infuzi melfalanu (Tricot, 1996).

V roce 1997 však již totéž pracoviště udává signifikantně vyšší incidenci závažné mukositidy u pacientů s renální insuficiencí (Mehta, 1997). Na konferenci EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) byly uvedeny francouzskými autory odlišné farmakokinetické údaje získané u 7 pacientů, kteří podstoupili léčbu vysokou dávkou melfalanu 140 mg/m^2 anebo 200 mg/m^2 . Naměřené hodnoty byly srovnány s hodnotami pacientů s normální funkcí ledvin. Bylo konstatováno, že došlo jak k prodloužení poločasu, tak ke zvětšení plochy pod křivkou. Sérový poločas se v průměru prodloužil z 1,19 na 3,94 hodiny. Plocha pod křivkou u (AUC - area under curve) se při podání 140 mg/m^2 z 9,79 na 19,59 a při aplikaci 200 mg/m^2 ze 14,98 na 23,38 mg/l/hod . Tomu odpovídal i komplikovanější klinický průběh s mnohem výraznější mukositudou (Abdelkefi, 1998).

Ve Švýcarském transplantčním centru podali 200 mg/m^2 melfalanu dvěma pacientům a oba měli značně komplikovaný průběh (mimo těžké a dlouhotrvající mukositis došlo u jednoho k encefalopatii a u druhého k selhání jater (Kovacovics, 1997).

Na základě těchto publikovaných zkušeností a s přihlédnutím ke starším farmakokinetickým studiím uvádějícím zpomalení plazmatické clearance při renální insuficienci (Osterborg, 1989) soudíme, že spíše francouzské než arkansaské farmakokinetické údaje se blíží pravdě a tedy u pacientů se závažnou renální insuficiencí považujeme za vhodné dávku melfalanu redukovat přibližně o jednu třetinu. Na našem pracovišti jsme provedli zatím jen jednu autologní transplantaci při renální insuficienci s výborným výsledkem. Pacient dostal 200 mg/m^2 melfalanu, následkem byla sice těžká a dlouho trvající mukositida, ale i výrazný tumorredukční účinek. Pacient je více než 18 měsíců v remisi. Podrobnosti o průběhu transplantace u tohoto pacienta publikovala Krejčí, 1997.

2.3.6. Je přínosem pozitivní selekce hemopoetických buněk?

Pozitivní selekce hemopoetických buněk je v posledních letech v popředí zájmu. Zatím nebyly publikovány žádné rozsáhlejší

Tabulka 6.

Srovnání výsledků vysokodávkované chemoterapie s podporou autní kostní dřeně (BM), periferních kmenových buněk (PB) a selektovaných CD34+ buněk (Harrousseau, 1998).

Hodnocený parametr	BM n=37	PBSC n=57	CD34+ n=35
Medián trvání neutropenie	11,4	10	11
Medián počtu transfuzí EM	2,9	3,0	2,5
Medián počtu trombokoncentrátů	6,3	4,5	5,5
CR - VGPR	50 %	62 %	49 %
2-leté bezpříznakové přežití	42 %	63 %	50 %
2-let celkové přežití	80 %	70 %	83 %

ší informace hodnotící tento přístup z hlediska délky přežití. Autoři z Finska porovnávají výsledky pozitivní selekce CD34+ buněk s neselektovaným autotransplantátem v malém souboru pacientů. Během roku relabovali po autologním selektivním transplantátu 4 z 13 pacientů (31 %), zatímco po neselektovaném transplantátu to bylo 11 z 20 (55 %) (Remes, 1997). Jde však o velmi malá čísla. Největší soubor pro srovnání zřejmili opět Francouzi. Neprokázali žádné výhody selekce CD34+ buněk. Data zobrazuje tabulka 6. Není bez zajímavosti, že v případě CD34+ selekce a následující transplantace bylo konstatováno přetrvávání imunosuprese u 20 pacientů po dlouhou dobu a komplikovanější potransplantační průběh (Siegel, 1997).

2.3.7. Shrnutí úlohy vysokodávkované chemoterapie

Vysokodávkovanou chemoterapii s transplantací autologní hemopoetických buněk je možné dosáhnout vyšší počet kompletních remisí a prodloužit průměrné přežití o více než 1 rok ve srovnání s výsledky konvenční léčby.

Na otázku, zda provést tandemovou, či jen jednu transplantaci, není jednoznačná odpověď. Naše pracoviště proto na základě rozboru uvedených studií provádí standardně pouze jednu vysokodávkovanou chemoterapii a další indikuje pouze v případě nedostatečné léčebné odpovědi, tedy při redukci M-Ig o méně než o 75 %.

3. Udržovací léčba v remisi nemoci

3.1. Udržovací interferonová léčba po standardní chemoterapii

Udržovací léčba interferonem alfa v remisi mnohočetného myelomu je používána více než 10 let. Podávání interferonu alfa u mnohočetného myelomu již byla věnována celá řada klinických studií. Metaanalýzu všech studií vyhodnocených roku 1995 publikoval Ludwig, 1995. Při analýze podskupiny konstatoval, že významného prodloužení bezpříznakové a celkového přežití dosáhli pouze pacienti v klinickém stadiu I a II, tedy s nepokročilou nemocí. Aktualizovaná metaanalýza byla zveřejněna na workshopu o myelomu v Bostonu. Shrnuje údaje z 8 klinických studií (929 pacientů) a uvádí, že interferonová udržovací léčba prodloužila průměrné přežití o 5 měsíců a bezpříznakové přežití o 6 měsíců (Ludwig, 1997). Nutno říci, že výsledky jednotlivých studií hodnotících udržovací léčbu alfa jsou silně rozporuplné. Italská a kanadská studie například hodnotí interferon alfa velmi pozitivně (Maddali, 1990; Browman, 1995), německá studie neprokázala přínos interferonu alfa (Peest, 1995) a skandinávská studie neprokázala žádný částečně pozitivní výsledek, prokazující prodloužení bezpříznakového intervalu při stejném celkovém přežití (West 1995). V roce 1998 proběhla diskuse o významu interferonu u mnohočetného myelomu. Prodloužení průměrné délky remise i celkového přežití vlivem udržovací léčby interferonem alfa je stále patrné, prodloužení přežití však obnáší jen několik měsíců. Ludwig doporučuje limitovat udržovací léčbu interferonem pro pacienty s malou zbytkovou nemocí, neboli podávat jej jen pacientům v kompletní remisi ať již dosažené ko-

venční či vysokodávkovanou chemoterapií. Léčba interferonem alfa má totiž nejen svoji ekonomickou stránku, ale i mírně zhoršuje kvalitu života pacienta. Proto Ludwig své doporučuje podávat interferon alfa jen té skupině pacientů, která z něj bude mít největší efekt (Browman, 1998, Ludwig, 1998, Zulian, 1998).

3.2. Udržovací léčba kombinací interferonu alfa a glukokortikoidů

Z novějších prací považujeme za vhodné upozornit na studii SWOG (South-West Oncology Group) srovnávající udržovací léčbu interferonem alfa (3 miliony jednotek s.c. večer, třikrát týdně) a kombinací této dávky interferonu alfa s 50 mg prednisonu po klasické chemoterapii. Prednison byl podáván následující ráno po injekci interferonu alfa. Medián remise obou skupin byl 9 versus 19 měsíců ($p = 0,008$) a medián přežití 46 versus 57 měsíců, ($p = 0,36$). Aplikace prednisonu po dobu remise byla z hlediska délky remise i celkového přežití přínosem, a proto další SWOG studie budou hodnotit různé dávky prednisonu (50 a 10 mg) (Salmon, 1998).

Podobně ve Španělské studii byla srovnávána kombinovaná udržovací léčba (interferon alfa 3x týdně 3 miliony jednotek a dexamethazon 40 mg p.o. 4 dny po sobě v měsíčních intervalech) s monoterapií interferonem alfa. Pacienti s kombinovanou udržovací léčbou měli medián trvání remise delší o 7 měsíců (Boccardo, 1997).

Je otázka, zda zásadní zlepšení, které je zde popsáno v rame-ni s kombinovanou udržovací léčbou, bylo způsobeno hlavně kortikoidy, anebo synergizmem kortikoidů a interferonu alfa. Porovnání udržovací léčby monoterapie interferonem alfa a monoterapie dexamethazonem provedl zatím jedině Alexanian. Výsledek obou postupů nebyl signifikantně odlišný, medián trvání remise udržované interferonem alfa byl 15 měsíců, median dexamethazonem udržované remise byl 11 měsíců (Alexanian, 1997).

Z dosavadních zkušeností (publikovaných klinických studií) lze tedy za optimální udržovací léčbu považovat kombinaci interferonu alfa a glukokortikoidů.

3.3. Má chemoterapie místo v udržovací léčbě?

Udržovací léčba melfalanem v remisi po klasické chemoterapii byla již zkoušena před mnoha lety a nepřinesla pacientům prospěch (Belch, 1988). Ani konsolidace remise velkoobjemovým ozářením neprodloužila přežití (Mackenzie 1992). Idea udržovací chemoterapie, tentokrát v kombinaci s interferonem alfa, se opět vrací. Výsledky první studie, hodnotící kombinovanou udržovací léčbu interferonem alfa a cyklickou aplikací chemoterapie VAD, melfalanu anebo cyklofosfamidů s prednisonem neprokázaly žádný signifikantní rozdíl obou způsobů udržovací léčby, kombinace interferonu s chemoterapií byla hůře tolerována než samotný interferon alfa. (Zervas, 1996). Udržovací chemoterapie v remisi navozené vysokodávkovanou chemoterapií je teprve ve fázi klinického zkoušení (Ramiah, 1997).

3.4. Udržovací léčba po vysokodávkované chemoterapii

Efektivita interferonu alfa je tím větší, čím menší je residuální maligní choroba. To platí nejen pro mnohočetný myelom, ale i pro chronickou myeloidní leukémii či folikulární lymfomy. Právě proto je očekáván největší přínos interferonu alfa po vysokodávkované chemoterapii.

V rámci Evropského transplantačního registru byla provedena analýza pacientů s mnohočetným myelomem po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk, u nichž následovala anebo nenásledovala udržovací léčba interferonem alfa. Celkové přežití bylo statisticky významně delší ve skupině s interferonem alfa, $p = 0,0009$ (Bjorkstrand, 1998). Jde však o retrospektivní srovnání, což má vždy menší výpovědní hodnotu než srovnání prospektivní. Prospektivně se touto otázkou zabývala jediné anglická stu-

die z Royal Marsden Hospital. Délka bezpříznakového přežití byla ve skupině s interferonem alfa 46 měsíců, ve skupině bez interferonu alfa jen 27 měsíců. Rozdíly v délce bezpříznakového přežití i celkového přežití byly statisticky významné při mediánu sledování 52 měsíců. Při hodnocení v roce 1998 se křivky přežití opět spojily, neboť již zemřela většina pacientů z obou skupin (Powles, 1998).

Interferon alfa je tedy stále podáván jako standardní udržovací léčba po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci. V případě alogenní transplantace není na použití interferonu alfa jednotný názor. Jsou obavy, že může akcelero-vat GVHD, nicméně jsou také zprávy, že jej lze použít i po alogenní transplantaci, po ukončení podávání cyklosporinu (Byrne, 1998). O alogenních transplantacích u mnohočetného myelomu se zmiňujeme v článku věnovanému léčbě relapsu (Adam, 1998).

4. Bisfosfonáty

4.1. Vliv bisfosfonátů na kvalitu života pacientů s mnohočetným myelomem

Difúzní či ložisková osteolýza a patologické fraktury jsou klasickým příznakem mnohočetného myelomu. Osteolýzu způsobují osteoklasty, jejichž proliferace a aktivita je stimulována cytokiny produkovanými myelomovými buňkami (Roodman, 1997). Bisfosfonáty zasahují rušivě do této aktivace, inhibují aktivitu osteoklastů, inhibují tvorbu interleukinu-6 buňkami stomatu kostní dřevě a mají i přímý vliv na myelomové buňky (Niesvizky, 1997).

Zmenšení počtu patologických fraktur a zlepšení kvality života vlivem dlouhodobého podávání bisfosfonátů bylo popsáno ve všech čtyřech velkých prospektivních randomizovaných klinických studiích. V prvních třech studiích, ve finské (2400 mg p.o. denně, Lahtinen, 1992 a Laakso, 1994) v německé (1600 mg p.o. denně, Heim, 1995) a v anglické (1600 mg p.o. denně McCloskey, 1996 a 1998) byla testována perorální forma clodronatu. Ve čtvrté studii, provedené v USA, byla testována pravidelná nitrožilní aplikace pamidronatu (90 mg 1x měsíčně, Berenson, 1996, 1998). Souhrnná práce o významu bisfosfonátů pro pacienty s mnohočetným myelomem vyšla v roce 1997 v časopise Cancer (Berenson, 1997). Všechny citované studie potvrzují kladný vliv bisfosfonátů na kvalitu života, finové stále považují za optimální denní dávku 2400 mg (Jantunen, 1995), ostatní se spokojí s 1600 mg denně.

Účinnost bisfosfonátů je největší, pokud jsou podávány od počáteční fáze nemoci. To znamená že jejich aplikace by se měla zahájit ihned po stanovení diagnózy, tedy v době, kdy osteolytické projevy na skeletu ještě nejsou vůbec patrné, anebo jsou jen diskrétní a kdy není přítomna žádná osteoporóza (McCloskey, 1998, Mundy, 1998).

Z dalších publikovaných zkušeností považujeme za vhodné upozornit na práci německých autorů, kteří si dali za cíl najít vhodnou nitrožilní dávku clodronatu pro dlouhodobou léčbu. Uvádějí, že i.v. aplikace 1800 mg clodronatu v měsíčních intervalech snížila na normu původně zvýšené ukazatele osteolytické aktivity (Peest, 1996). Podání vysokých dávek bisfosfonátů nitrožilně má nejen inhibiční vliv na osteolýzu, ale byl pozorován také analgetický účinek. Analgetický účinek jednorázové i.v. aplikace 1500 mg clodronatu popisuje Ernst, 1997 a jednorázové i.v. aplikace 120 mg pamidronatu, opakované ve čtyřtýdenních intervalech publikoval Coleman, 1997. Vedlejší nežádoucí účinky bisfosfonátů jsou minimální (Adami, 1996, Johnson, 1988).

Novými preparáty ze skupiny bisfosfonátů jsou zolendronat a ibandronat. Ibandronat je registrován v České republice a podobně jako jiné bisfosfonáty je určen k léčbě hyperkalcémie a k paliativní léčbě maligních osteolytických procesů. V České republice je distribuován pod názvem Bondronat. Ibandronat byl intenzivně zkoušen v preklinické fázi (Bauss, 1997) a byly již také publikovány klinické zkušenosti s tímto preparátem. Pro zvládnutí hyperkalcémie se doporučuje jednorázové nitrožilní podání 4 nebo 6 mg. Mezi oběma dávkami



mi nebylo rozdílu v počtu zládnutých hyperkalcémií. Použití dávků se však lišily délkou normokalcemického intervalu, který trval po 4 mg průměrně 18 dní a po 6 mg průměrně 26 dní. Maximální pokles kalcémie byl pozorován 5. až 7. den. Pro dlouhodobé léčení pacientů s maligní osteolytickou chorobou jsou doporučovány 4 mg ibandronatu měsíčně (Buckhardt, 1997).

4.2. Vliv bisfosfonátů na délku života u pacientů s mnohočetným myelomem

Nedávno bylo zjištěno, že bisfosfonáty mají schopnost in vitro (v buněčných kulturách) indukovat apoptotickou smrt myelomových buněk (Croucher, 1997, Shipmann 1997). Bisfosfonáty dále inhibují v osteoblastech a dalších buňkách stratum kostní dřeni tvorbu interleukinu-6, faktoru stimulujícího proliferaci myelomových buněk (Girasole, 1998). Objevení přímého i nepřímého antimyelomového efektu bisfosfonátů dává naději, že by tyto léky mohly příznivě ovlivnit nejen kvalitu života nemocných, ale že mají také potenciál prodloužit délku přežití (Aparicio, 1998). Potvrzují to klinické studie?

První dvě klinické studie, testující perorální léčbu clodronatem (finská a německá) neměly za cíl hodnotit jeho vliv na délku přežití a publikované výsledky neobsahují analýzu vlivu clodronatu na délku přežití. Třetí a největší doposud provedená klinická studie hodnotící perorální clodronat je z Anglie a ta již obsahuje i hodnocení vlivu clodronatu na délku přežití. Její výsledky byly poprvé zveřejněny v roce 1996 formou abstraktu a in extenso v roce 1998. V anglické prospektivní randomizované studii (536 pacientů) zlepšila léčba clodronatem (1600 mg p.o. denně) kvalitu života ve všech podskupinách pacientů. V podskupině pacientů, kteří neměli žádnou patologickou frakturu obratle při vstupu do studie (tedy při časné zahájení podávání clodronatu), bylo zjištěno statisticky významné prodloužení mediánu přežití na 1362 dní, zatímco ve stejně definované podskupině pacientů s placebem byl medián přežití jen 1094 dní. To znamená, že pokud se začalo s podáváním clodronatu u pacientů s minimálním postižením kostí, byl medián délky přežití prodloužen o 3/4 roku při lepší kvalitě života (McCloskey, 1996).

Podrobné vyhodnocení studie bylo publikováno v roce 1998. Opět byl potvrzen statisticky významný rozdíl délky přežití v závislosti na léčbě clodronatem či placebem ve výše uvedené podskupině s časně zahájenou léčbou (v době kdy ještě nedošlo k patologickým frakturám). Stejně tak redukce počtu pato-

logických fraktur byla nejvyšší u pacientů, kteří clodronat začali užívat ještě ve stadiu bez osteolytického poškození páteře. Při srovnání mediánu přežití všech pacientů dostávajících clodronat anebo placebo již statisticky výrazný rozdíl nebyl patrný. Výsledky shrnuje tabulka č. 7 (McCloskey, 1998).

V americké prospektivní randomizované studii bylo testováno pravidelné podávání pamidronatu (90 mg i.v. 1x za měsíc). Do studie byli přijímáni pouze pacienti s osteolytickými ložisky, splňující kritéria III. klinického stadia dle Durieho a Salmona a dále museli být již minimálně dva měsíce léčeni chemoterapií. Při analýze celých skupin nebyl patrný statisticky významný vliv pamidronatu na délku přežití (medián přežití 26 měsíců s pamidronatem a 24 měsíců s placebem). Při rozčlenění pacientů na podskupinu dostávající chemoterapii první linie a podskupinu dostávající léčbu druhé a další linie (po selhání chemoterapie první linie), se objevily statisticky významné rozdíly v délce přežití. Medián přežití pacientů léčených chemoterapií druhé a další linie, dostávajících pamidronat, byl 21 měsíců, zatímco stejně definovaná podskupina s placebem měla medián přežití jen 14 měsíců. Výsledky shrnuje tabulka č. 8. (Berenson, 1997, 1998).

Proto například pracoviště profesora Slavina v Jeruzalémě používá po vysokodávkované chemoterapii kombinovanou udržovací léčbu, interferon alfa 3 - 5 mil jednotek třikrát týdně a 90 mg pamidronatu jedenkrát měsíčně. Domnívají se, že kombinovaná udržovací léčba (interferon a pamidronat) přispěje k prodloužení remise nemoci (Ackerstein, 1998).

5. Nové způsoby léčby

Novým léčebným postupem, který byl poprvé publikován v roce 1997, je dlouhodobé podávání antibiotika clarithromycinu, který se jinak používá u MALT lymfomů k eradikaci bacila *Helicobacter pylori*. U 6 ze 30 pacientů tato léčba vedla k poklesu koncentrace M-Ig nejméně o 75% (Durie, 1997). Jde však první zprávu, takže bude nutné vyčkat dalšího ověření před širším použitím tohoto postupu.

6. Souhrn

Vysokodávkovaná chemoterapie má potenciál dosáhnout většího počtu kompletních remisí a v průměru prodlouží délku života o 15 měsíců.

Udržovací léčba interferonem alfa má u pacientů po autologní transplantaci pozitivní vliv na délku bezpříznakového období díky zásadní redukci maligní nemoci zřejmě i na délku přežití. Dle posledních studií kombinace interferonu alfa s glukokortikoidy má lepší účinek než udržovací monoterapie interferonem alfa.

Bisfosfonáty v dostatečných dávkách zlepšují nejen kvalitu života, ale také přispívají i k prodloužení délky přežití.

Tabulka 7.

Výsledky studie hodnotící vliv clodronatu (1600 mg/den p.o.)
McCloskey E. V. et al. Ann. Oncol., 1996, roč. 7, Suppl. 5, Abstr. č. 4120.
a British J. Haematol., 1998, roč. 100 s. 317 - 325.

Studie	n	Pacienti při zahájení léčby clodronatem měli alespoň jednu patologickou frakturu obratle n=237	Pacienti při zahájení léčby clodronatem neměli ani jednu patologickou frakturu obratle n=156
McCloskey, 1996 a 1997	536	clodronat statisticky významně snížil počet patologických fraktur obratlů a dalších kostí a zmenšil bolesti, obě skupiny se nelišily statisticky významně délkou přežití	clodronat nejen zmenšil počet patologických fraktur, ale statisticky významně prodloužil přežití, p=0,05 Medián přežití pacientů s clodronatem = 1362 dní Medián přežití pacientů bez clodronatu = 1094

Tabulka 8.

Výsledky studie hodnotící vliv pamidronatu (90 mg i.v. 1x za 4 týdny).
Berenson, J. R., Bisphosphonates in multiple myeloma. Cancer 1997, roč. 80, s. 1661 - 1667.

Studie	n	Medián celkového přežití všech pacientů pamidronat versus placebo	Medián celkového přežití pacientů, kteří při zahájení studie dostávali chemoterapii druhé či další linie pamidronat versus placebo
Berenson, 1997	392	26 měsíců versus 24 měsíců rozdíl nesignifikantní	21 měsíců versus 14 měsíců p=0,041 (signifikantní)

- Abdelkefi, A., Maloisel, F., Liu, K. L. et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma patients with severe renal failure: Pharmacokinetic study: correlation between biology and clinics. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 202A, Abstr. č. 705.
- Ackersten, A., Nagler, A., Naparstek, E. et al. Long-term immunotherapy with interferon alpha for multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 203A, Abstr. č. 708.
- Adam, Z., Elbl, L., Vorlíček, J. a kol. Nižší kardiotoxicita adriamycinu při kontinuálním podávání u nemocných s refrakterním mnohočetným myelomem, léčných cyklofosfamidem, vincristinem, adriamycinem a dexmethazonem (C-VAD). *Vnitřní Lék.*, 1994, roč. 40, č. 8, s. 506 - 512.
- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J., Krejčí, M. et al. Relaps mnohočetného myelomu - jaké možnosti máme? *Klinická onkologie* 1998, v tisku.
- Adami, S., Zamberlan, N. et al. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety*, 1996, roč. 14, č. 3, s. 158 - 170.
- Admiraal, G. C., de Kreuk, A. M., Jonkhoff, A. R. et al. High-dose melphalan and G-CSF stimulated whole blood rescue followed by busulfan/cyclophosphamide (BUCY) and autologous peripheral blood or bone marrow stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 201A, Abstr. č. 698.
- Alexanian, R., Weber, D., Dimopoulos, M. et al. Limited primary therapy for multiple myeloma followed by maintenance with alpha interferon or dexmethasone. *Blood*, 1997, roč. 90, č. 10, Suppl. 1, s. 355A, Abstr. č. 1585.
- Aparicio, A., Gardner, A., Tu, Y. et al. In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia*, 1988, roč. 12, s. 220 - 229.
- Attal, M., Harousseau, J. L. Standard versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* 1997, roč. 11, s. 133 - 146.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M. et al. High dose therapy in multiple myeloma An update analysis of the IFM 90 protocol. *Blood*, 90, 1997, 10, Suppl. 1, Part2, s. 417A, Abstr. č. 1858.
- Attal, M., Payen, C., Facon, T. et al. High dose therapy in multiple myeloma: the experience of the Intergruppo Francais du Myélome (IFM). *International Workshop on Multiple Myeloma*, Boston, 1997, Abstr.
- Attal, M., Payen, C., Facon, T. et al. Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the Intergruppo Francais du Myélome (IFM). *Bone Marrow Transplantation* 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 206A, Abstr. č. 718.
- Barlogie, B. Advances in therapy of multiple myeloma: Lessons from acute leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 1997, roč. 3, s. 2605 - 2613.
- Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 1997, roč. 89, č. 3, s. 789 - 793.
- Barlogie, B., Smith, L., Alexanian, R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.*, 1984, roč. 310, č. 21, s. 1353 - 1356.
- Baust, F. Ibendronate in malignant bone disease and osteoporosis. *Preclinical results. Onkologie*, 1997, roč. 20, č. 3, s. 204 - 208.
- Belch, A., Schellie, W., Bersagel, D. et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding myeloma patients. *Brit. J. Cancer*, 1988, roč. 57, s. 94 - 99.
- Bensinger, W., Rowley, S. D., Demirer, R. et al. High dose therapy followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 1996, roč. 14, č. 5, s. 1447 - 1456.
- Bensinger, W., Singer, J., Appelbaum, F. et al. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood*, 1993, roč. 81, s. 3158 - 3163.
- Buckhardt, P. Ibendronate in oncology. *Cancer*, 1997, roč. 80, č. 8, Suppl., s. 1696 - 1698.
- Berenson, J. R. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer*, 1997, roč. 80, s. 1661 - 1667.
- Berenson, J. R. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J. Clin. Oncol.*, 1998, roč. 16, č. 2, s. 593 - 602.
- Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 1996, roč. 334, č. 3, s. 488-493.
- Björkstrand, B., Svensson, H., Ljungman, J. et al. Alpha interferon treatment after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. A retrospective case-matched analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 208A, Abstr. č. 729.
- Boccadoro, M., Argentino, C., Avvisati, L. et al. Melphalan and prednisone followed by interferon alpha plus dexmethasone maintenance therapy improves remission duration of myeloma patients. *Blood*, 1997, vol. 90, no 10, Suppl. 1, s. 355A, Abstr. č. 1586.
- Browman, G. P. Current controversies in cancer. Should alpha interferon be included as standard treatment in multiple myeloma? *Arbiter Eur. J. Cancer*, 1998, roč. 34, č. 1, s. 22 - 24.
- Browman, G. P., Bergsagel, D., Sicheri, D. et al. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J. Clin. Oncol.*, 1995, roč. 13, č. 9, s. 2354 - 2360.
- Byrne, J. L., Haynes, A. P., Russell, N. H. et al. Interferon alpha as adjuvant therapy following allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 206A, Abstr. č. 719.
- Cavo, M., Benni, M., Lemoli, R. M. et al. Double autologous transplantation with PBPC for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 212A, Abstr. č. 745.
- Coleman, R., Purohit, O. P., Vinholes, J. J. et al. High dose pamidronate. Clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer*, 1997, roč. 80, s. 1686 - 1690.
- Cremer, F. W., Kiel, K., Wallmeier, M. et al. Leukapheresis products in multiple myeloma: lower tumor load after mobilization with cyclophosphamide plus G-CSF compared to G-CSF alone. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 208A, Abstr. č. 726.
- Croucher, P. I. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cells. *Brit. J. Haematol.*, 1997, roč. 98, č. 3, s. 665 - 672.
- Demirer, T., Buckner, C. D., Gooley, T. et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1996, roč. 17, s. 937 - 941.
- Desikan, K. R., Barlogie, B., Jagannath, S. et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral blood stem cell infusion mobilized with granulocyte-colony stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 1998, roč. 16, č. 4, s. 1547 - 1553.
- Desikan, K. R., Jagannath, S., Diegel, D. et al. Post transplantation engraftment kinetics and toxicities in multiple myeloma patients are comparable following mobilization of PBSC with G-CSF without high dose cyclophosphamide. *Blood*, 1996, roč. 88, s. 679A.
- Durie, B. G. M., Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer*, 1975, roč. 36, s. 842 - 854.
- Durie, B. G. M., Villarete, L., Farvard, M. et al. Claritromycin (Biaxin) as primary treatment for myeloma. *Blood*, 1997, roč. 90, č. 10, Suppl. 1, s. 579A, Abstr. č. 2578.
- Ernst, S. D., Brasher, P., Hagen, N. et al. A randomized controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J. Pain Symptom Management*, 1997, roč. 13, č. 6, s. 319 - 326.
- Facon, T., Menard, J. F., Michaux, L. et al. Prognostic factors in low tumour mass asymptomatic multiple myeloma. *Amer. J. Hematol.*, 1995, roč. 48, s. 71 - 75.
- Fernand, J. P., Ravaut, P., Chevre, S. et al. High dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy with high dose therapy rescue in multiple myeloma. Results of prospective randomized trial. *Blood*, 1995, roč. 86, Suppl. 1, s. 205A.
- Gazit, Y., Tian, E., Barlogie, B. et al. Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma following treatment with cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Blood*, 1995, roč. 87, s. 805 - 811.
- Girasole, G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, roč. 27, č. 1, s. 38 - 41.
- Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Wallmeier, M. et al. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 1997, roč. 8, s. 243 - 246.
- Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Wallmeier, M. et al. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 1997, roč. 8, s. 243 - 246.
- Goldschmidt, H., Martin, H., Hegenbart, U. et al. Tandem autologous transplantation for multiple myeloma: first results of a german multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 207A, Abstrakt č. 724.
- Gregory, W. M., Richards, M. A., Malpas, J. S. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J. Clin. Oncol.*, 1992, roč. 8, s. 334 - 342.
- Hardan, I., Avigdor, A., Attias, D. et al. High dose melphalan and etoposide with autologous stem cell support for newly diagnosed multiple myeloma patients - a phase II study. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 205A, abstr. č. 716.
- Harousseau, J. L., Attal, M., Payen, C. et al. Bone marrow versus peripheral blood versus CD34+ progenitors as the source of stem cell for autologous transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 205A, abstr. č. 714.
- Heim, M. E., Clemens, M. R., Queisser, W. et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma. *Onkologie*, 1995, vol. 18, s. 439-448.
- Jagannath, S., Tricot, G., Barlogie, B. Autotransplant in multiple myeloma: pushing the envelope. *Hematol. Oncol. Clinics North Amer.*, 1997, roč. 11, č. 2, s. 363-381.
- Johnson, M. J. Symptomatic hypocalcemia with oral clodronate. *J. Pain Symptom Manage.* 1998, roč. 15, č. 2, s. 140 - 142.
- Jantunen, E., Lahtinen, R., Laakso, M. Use of clodronate in multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma*, 1995, roč. 19, s. 207 - 211.
- Kovacs, T. J. Autologous bone marrow transplantation following high-dose melphalan is associated with very high toxicity in multiple myeloma with chronic renal failure. 6th International Workshop on Multiple Myeloma, 1997, Boston, June 14 - 18, Abstr.
- Kovacs, T., Delaly, A. Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Semin. Hematol.*, 1997, roč. 34, č. 1, Suppl. 1, s. 49 - 60.
- Koza, V., Indrák, K., Ivašková, E. et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krve a kostní dřeně. *Praktický Lékař*, 1977, roč. 77, č. 10, s. 471 - 481.
- Krejčí, M., Doubek, M., Adam, Z. et al. Autologní transplantace periferních hemopoetických buněk u nemocného s mnohočetným myelomem a renální insuficiencí. *Vnitřní Lék.* 1997, roč. 43, č. 11, s. 756 - 758.
- Laakso, M., Lahtinen, R., Virkkunen, P. et al. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 1994, roč. 87, s. 725 - 729.
- Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, I. et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 1992, roč. 340, č. 8827, s. 1049 - 1052.
- Lokhorst, H. M., Sonneveld, P., Cornelissen, J. J. et al. VAD and intermediate-dose melphalan induction therapy followed by stem cell transplantation in multiple myeloma: Results of a phase II and preliminary results of a randomised phase III study. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 203A, Abstr. č. 709.
- Ludwig, H. Current controversies in cancer. Should alpha interferon be included as standard treatment in multiple myeloma? *Pro Eur. J. Cancer*, 1998, roč. 34, č. 1, s. 12 - 24.
- Ludwig, H., Cohen, A. M., Polliack, A. et al. Interferon alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: Results of two randomised trials and summary of other studies. *Ann. Oncol.*, 1995, roč. 6, s. 467 - 476.
- Ludwig, H. Role of interferon alpha. VI. International workshop od multiple myeloma, Boston, 14 - 18.6. 1997, Abstr.
- Malpas, J. S., Bergsagel, D. E., Kyle, R. A. *Myeloma: Biology and management*. Oxford, New York Tokyo, 1995, Oxford university press, 581 s.
- Mayer, J., Vorlíček, J. Transplantace kmenových krevetvorných buněk periferní krve. *Vnitřní Lék.* 1995, roč. 41, č. 4, s. 258 - 270.

- Mandelli, F., Avvisati, G., Amadori, S. et al. Maintenance treatment with recombinant interferon alpha2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1990, roč. 322, s. 1430 - 1434.
- Mayer, J., Vorlíček, J. Transplantace kmenových buněk periferní krve. Část 1 - 3. *Vnitřní Lék.*, 41, 1995, č. 4, s. 258 - 270.
- Mayer, J., Vorlíček, J. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kmenových krvetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů. Brno, Masarykova universita 1977, 70s.
- McCloskey, E. V., MacLennan, I. C. M., Drayson, M. et al. Effect of clodronate on morbidity and mortality in myelomatosis. *Ann. Oncol.*, 1996, roč. 7, Suppl. 5, Abstr. č. 4120.
- McCloskey, E. V., MacLennan, I. C. M., Drayson, M. et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 1998, roč. 100, s. 317 - 325.
- Meckenzie, M. R., Wold, H., George, C. et al. Consolidation hemibody radiation following induction combination chemotherapy in high tumor burden multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 1992, roč. 10, s. 1769 - 1774.
- Mehta, J., Ayers, D., Mattox, J. et al. High-dose melphalan and autotransplant in myeloma with renal impairment: a matched pair comparison with patients without renal failure. *Blood*, 1997, roč. 90, č. 10, Suppl. 1, s. 419A, Abstr. č. 1863.
- Moreau, P., Milpied, N., Kergueris, M. F. et al. Pilot study of 220 mg/m² followed by autologous stem cell transplantation in 22 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 205A, Abstr. č. 715.
- Mundy, G. R. Myeloma bone disease. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, 2, s. 246 - 251.
- Niesvizky, R., Warrel, R. P. Pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Cancer Investigations*, 1997, roč. 15, č. 1, s. 85 - 90.
- Osterborg, A., Ehrsson, H., Eksborg, S. et al. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*
- Patriarca, F., Fanin, R., Infanti, L. et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: A single centre experience in 34 cases. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 199A, Abstr. č. 692.
- Peest, D., Deicher, H., Fett, W. et al. Pyridinium cross-links in multiple myeloma: Correlation with clinical parameters and use for monitoring of intravenous clodronate therapy. A pilot study of German Myeloma Treatment Group (GMTG). *Eur. J. Cancer*, 1996, roč. 32A, č. 12, s. 2053 - 2057.
- Peest, D., Deicher, R., Coldewey, R. et al. A comparison of polychemotherapy and melphalan prednisone for primary remission induction and interferon alpha for maintenance treatment, in multiple myeloma. A prospective trial of the German Myeloma Treatment Group. *Eur. J. Cancer*, roč. 31A, č. 2, s. 146 - 151. 1989, roč. 25, s. 899 - 903.
- Powles, R., Cunningham, D., Malpas, J. et al. A randomised trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: Results of 51/2 years after the accrual of the last patient. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 209A, Abstr. č. 733.
- Ramiah, V., Powles, K., Sumpter, N. et al. A randomised trial of short course consolidation chemotherapy (MRC UKALL X) following high-dose chemotherapy in multiple myeloma. *Blood*, 1997, roč. 90, č. 10, Suppl. 1, s. 407A, Abstr. č. 4578.
- Remes, K., Pelliniemi, T. T., Itälä, M. et al. Engraftment and response duration in myeloma patients after CD34+ selected vs unselected ABCT. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 202A, Abstr. č. 702.
- Roodman, D. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer*, 1997, roč. 80, s. 1557 - 1563.
- Salmon, S. E., Crowley, J. J., Balcerzak, P. et al. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: A Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 1998, roč. 16, č. 3, s. 890 - 896.
- Ščudla, V. Pokroky v léčbě mnohotného myelomu. *Vnitřní Lék.*, 1997, roč. 43, č. 8, s. 529 - 536.
- Segeren, C. M., Van der Holt, B., Sonneveld, S. et al. VAD administered as intravenous push injection as first line treatment in stage II/III multiple myeloma. *Blood*, 1997, roč. č. 10, Suppl. 1A, 356A, abstr. č. 1591.
- Shipman, C. M., Rogers, M. J., Apperley, J. F. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines. A novel anti-tumour activity. *Brit. J. Haematol.*, 1997, roč. 98, s. 665 - 672.
- Schuh, A. H., Littlewood, T. J., Haydon, P. et al. Encephalopathy and haemorrhagic mucositis after high-dose melphalan with peripheral blood stem cell rescue in two patients with impaired renal function. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, roč. 21, Suppl. 1, s. 202A, Abstr. č. 703.
- Siegel, D., Mehta, J., Anaisie, E. et al. Prolonged immunosuppression after CD34+ or CD34+/Thy-1+/Lin- selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 1997, roč. 90, č. 10 Suppl. 1, s. 112A, Abstrakt č. 487.
- Singhal, S., Powles, R., Milan, S. et al. Kinetics of paraprotein after autografting for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1995, roč. 16, s. 537 - 540.
- Tricot, G., Alberts, D. S., Johnson, C. et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: A pharmacokinetic and toxicity study. *Clin. Cancer. Res.*, 1996, roč. 2, s. 947 - 952.
- Vesole, D. H., Tricot, G., Jagannath, S. et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood*, 1996, roč. 88, č. 3, s. 838 - 847.
- Westin, J., Rodger, S., Turesson, I. et al. Interferon alpha-2b versus no maintenance therapy during plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Brit. J. Haematol.*, 1995, 89, s. 561 - 568.
- Zervas, K., Pouli, A., Perifanis, V. et al. Maintenance therapy with interferon alpha versus interferon alpha plus chemotherapy in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 1996, roč. 57, s. 142 - 148.
- Zulian, G. B. Current controversies in cancer. Should alpha interferon be included as standard treatment in multiple myeloma? *Contra Eur. J. Cancer*, 1998, roč. 34, č. 1, s. 18 - 22.