

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové



HABILITAČNÍ PRÁCE

Jakub Radocha

Hradec Králové

2019

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Výsledky léčby pacientů s mnohočetným myelomem
ve vyšším věku

Treatment outcomes of elderly multiple myeloma patients

(práce obsahující nové poznatky)

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

Lepší je zapálit alespoň malou svíčku než proklínat tmu.

Konfucius, 551-479 př. n. l.

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, 28. 1. 2019

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

Poděkování

Na prvním místě musím poděkovat své rodině, rodičům, manželce Vladce a dceři Anně, za tvorbu dokonalého rodinného zázemí a pohody v osobním životě, bez které by i můj pracovní život strádal.

Dále pak předně a velmi rád děkuji svému školiteli, učiteli a rádci, snad mohu již říct i příteli, prof. MUDr. Vladimíru Maisnarovi, Ph.D., MBA, bez jehož trpělivého vedení v počátku mé kariéry by tato práce nemohla nikdy vzniknout. Jeho dlouholeté zkušenosti a excelentní klinické i teoretické znalosti značně přispěly k realizaci této práce a za to mu patří můj obrovský dík. Zároveň doufám v mnoho dalších let naší společné plodné spolupráce. Současně děkuji i dalšímu člověku, který se neméně zasloužil o řadu společných projektů, a to je prof. MUDr. Roman Hájek, CSc. Velice děkuji Mgr. Lucii Brožové za provedené statistické analýzy.

Dále bych chtěl poděkovat našemu přednostovi doc. MUDr. Pavlu Žákovi, Ph.D. za prostor poskytnutý k provádění výzkumu na našem pracovišti. Díky patří i jeho předchůdci prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc. za podporu výzkumných aktivit v oblasti monoklonálních gamapatií na našem pracovišti.

Své díky musím vyjádřit také všem spolupracovníkům z ostatních pracovišť, kteří poskytli svá data ke zpracování v rámci společných projektů, jejich výčet bohužel přesahuje rámec tohoto textu.

Děkuji všem pacientům, kteří denně svěřují své nelehké osudy do našich rukou a dobrovolně poskytli svá data k výzkumným účelům.

Děkuji samozřejmě za finanční podporu v rámci projektu z výzkumného záměru MZO 00179906 a grantů IGA MZ NS 10387-3/2009, 10406-3/2009 a NT 12215-4/2011.

Obsah

1	SEZNAM ZKRATEK.....	8
2	ÚVOD.....	11
2.1	Monoklonální gamapatie – klasifikace.....	12
2.2	Mnohočetný myelom	14
2.3	Prognostické ukazatele u MM	17
2.3.1	Biochemické ukazatele reziduální nemoci.....	18
2.3.2	Flowcytometrie jako ukazatel reziduální nemoci.....	19
2.3.3	Prognostické stážovací systémy	21
2.4	Prognostické ukazatele spojené s celkovým stavem pacienta.....	24
2.4.1	Mužské pohlaví a výkonnostní stav jako nezávislé prognostické ukazatele	25
2.4.2	Věk jako významný prediktor přežití	26
2.4.3	Renální insuficience limituje výsledek terapie	26
2.4.4	Kombinované geriatrické skórovací systémy pro hodnocení prognózy starších nemocných	27
3	TERAPIE MYELOMU V KONTEXTU VYŠŠÍHO VĚKU NEMOCNÝCH	28
3.1	Obecné principy terapie mnohočetného myelomu.....	29
3.1.1	Kortikoidy a alkylační látky	31
3.1.2	Autologní transplantace	32
3.1.3	Imunomodulační léky.....	33
3.1.4	Inhibitory proteazomu	35
3.1.5	Monoklonální protilátky	37
3.2	Řešení toxicit léčby u pacientů ve vyšším věku	39
3.3	Obecné schéma léčby pacientů s MM ve vyšším věku	41
4	CÍLE PRÁCE.....	42
5	PACIENTI A METODIKY.....	43
5.1	Statistické metody.....	44
6	VÝSLEDKY.....	46
6.1	Základní demografie a důvody k zahájení terapie.....	46
6.2	Výsledky analýzy léčebných režimů	49
6.3	Výsledky analýzy léčebné odpovědi.....	63
6.4	Důvody ukončení léčby a toxicita	76

6.5	Výsledky terapie podle publikovaného skóre CMG.....	80
7	DISKUSE.....	82
7.1	Léčebné strategie	82
7.2	Léčebná odpověď jako prediktor přežití	86
7.3	Toxicita terapie.....	87
7.4	Hodnocení celkového stavu a komorbidit.....	87
7.5	Limitace analýzy	88
8	ZÁVĚR.....	89
8.1	Reálné možnosti terapie starších nemocných v ČR v roce 2019 a budoucnost terapie	90
9	LITERATURA.....	91
10	SEZNAM TABULEK A VYOBRAZENÍ	122
11	PŘÍLOHY – NEJVÝZNAMNĚJŠÍ PUBLIKACE AUTORA	124

1 Seznam zkratek

APRIL	a proliferation-inducing ligand = proliferaci indukující ligand
ASCT	autologní transplantace kmenových buněk
B2M	beta ₂ -mikroglobulin
BAFF	B-cell activating factor = B buňky aktivující faktor
CD	cluster of differentiation = diferenciační znak
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
DS	Durieho-Salmonův stážovací systém
ELFO	elektroforéza
FGFR3	receptor pro fibroblast growth faktor 3
FLC	volné lehké řetězce
FLCr	poměr volných lehkých řetězců
G-CSF	granulocyty stimulující růstový faktor
Hb	hemoglobin
HLC	heavy/light chain - pár lehkých/těžkých řetězců
Ig	imunoglobulin
IgH	těžké řetězce imunoglobulinů
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System = mezinárodní stážovací systém
KD	kostní dřeň
LDH	laktátdehydrogenáza
MAF	V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog

MGUS	monoklonální gamapatie nejasného významu
MIG	monoklonální imunoglobulin
MM	mnohočetný myelom
MMSET	multiple myeloma associated set gene
MRD	minimální reziduální choroba
MRI	magnetická rezonance
MYC	myelocytomatosis viral oncogene homolog
NF-κB	nukleární faktor kappa B
PET/CT	pozitronová emisní tomografie / CT
PKB	periferní kmenové buňky
RMG	Registr monoklonálních gamapatií

Léčebné intervaly u MM:

OS	celkové přežití (doba od diagnózy do úmrtí pacienta)
PFS	přežití bez progresu (doba od diagnózy do progresu onemocnění včetně úmrtí bez progresu)
TTP	doba do progresu (doba od diagnózy do progresu bez úmrtí bez progresu)

Léčebné odpovědi u MM:

CR	complete response = kompletní remise
sCR	stringent complete response = stringent kompletní remise
VGPR	very good partial remission = velmi dobrá parciální remise
PR	parciální remise
MR	minimal response = minimální odpověď
SD	stable disease = stabilní choroba
PD	progressive disease = progresivní onemocnění
ORR	overall response rate = celková léčebná odpověď (=sCR+CR+VGPR+PR)
CBR	clinical benefit rate (=sCR+CR+VGPR+PR+MR)

Zkratky jednotlivých léčiv:

C	cyklofosfamid
D	dexamethason
Dara	daratumumab
Elo	elotuzumab
I	ixazomib
K	Karfilzomib
M/Mel	melphalan
P	prednison
P/Pom	pomalidomid
R	lenalidomid (Revlimid)
T	thalidomid
V	bortezomib (Velcade)

2 Úvod

Medián věku nemocných s mnohočetným myelomem je 68 let a zhruba 1/3 nemocných je starších 75 let [1]. Tito nemocní si na rozdíl od mladší populace přinášejí k léčbě myelomu obvyklou řadu komorbidit, které mohou komplikovat výběr vhodné terapie pro konkrétního nemocného. Přestože v posledním desetiletí došlo k mohutnému rozvoji terapeutických možností myelomu, přežití starších nemocných zůstává prakticky nezměněno [2]. Zejména komplikující onemocnění a špatný celkový stav jsou obvyklou překážkou v podání adekvátně účinné terapie myelomu, a tak zlepšení šance na kvalitní život nemocných s MM ve vyšším věku.

74letý muž přichází k vyšetření pro bolesti zad k praktickému lékaři. Je mu proveden snímek postižené oblasti s nálezem dvou kompresivních fraktur oblasti L2 a L4. Po dalším vyšetření je konstatována anémie, vysoká sedimentace a mírná renální insuficience. Je odeslán ke specializovanému hematologickému vyšetření, kde je pacientovi dovyšetřena kostní dřeň a konstatováno postižení při mnohočetném myelomu. Vstupní parametry pak zahrnují anémii s Hb 93 g/l, normokalcémii, kreatinin 186 $\mu\text{mol/l}$ a rozsáhlé postižení osového skeletu. Geneticky je nositelem del(17p) v 60 % jader s přítomnou dysfunkcí genu TP53, má vysokou hladinu laktátdehydrogenázy a beta₂-mikroglobulinu 4,8 mg/l. Vstupní performance stav je ECOG 3 způsobený bolestmi zad. Má nevýznamné předchorobí, je hypertonik a diabetik 2. typu na léčbě perorálním antidiabetikem. Uvedená ilustrativní kazuistika si klade za cíl poukázat na problémy při volbě terapie pacientů s mnohočetným myelomem ve vyšším věku a následující text se snaží odpovědět na některá dilemata provázející rozhodování o péči takových nemocných.

2.1 Monoklonální gamapatie – klasifikace

Monoklonální gamapatie jsou značně heterogenní skupinou klonálních hematopoetických onemocnění kostní dřeně původem z plazmatických buněk. Plazmatické buňky jsou terminálně diferencované B lymfocyty, které po dobu svého zralého života sídlí ve stromatu kostní dřeně. Základní funkcí těchto buněk za normálních okolností je produkce protilátek. V případě klonální evoluce pak dané buňky produkují monoklonální imunoglobulin (MIG), tzv. paraprotein. Právě přítomnost paraproteinu v séru či v moči pacienta je základní charakteristikou této skupiny onemocnění. První popis tohoto jevu pochází od Henryho Bence Jonese z roku 1847 [3]. Jedná se buď o kompletní molekulu imunoglobulinu, nebo jen její část v podobě volných lehkých řetězců kappa či lambda, nebo velmi raritně volných těžkých řetězců. Nejčastěji jsou zastoupeny imunoglobuliny třídy IgG, IgA a vzácněji pak molekuly IgM [4]. Velmi raritní je výskyt molekul IgD a IgE [5, 6]. Patogeneticky je nutno pohlížet na monoklonální gamapatie jako na více méně spojitou skupinu onemocnění s mnohastupňovým vývojem a postupnou kumulací genetických změn, které vedou od benigních gamapatií až po nejzávažnější maligní formy s krátkou, pro pacienta nepříznivou prognózou [7]. Analogicky obdobně jako např. u kolorektálního karcinomu předchází stadium benigního a dysplastického polypu, každému mnohočetnému myelomu předchází stadium monoklonální gamapatie a asymptomatického myelomu [8]. Konečný výsledek této klonální evoluce je však značně různorodý. Na jedné straně existují maligní indolentní gamapatie jako např. AL amyloidóza či Waldenströмова makroglobulinémie. Na straně druhé pak mnohočetný myelom (MM), vysoce geneticky heterogenní a nestabilní choroba, jejíž klinické spektrum se pohybuje v rozmezí od indolentních pomalu rostoucích solitárních tumorů (solitární kostní plazmocytom a solitární extramedulární plazmocytom) až po vysoce geneticky nestabilní plazmocelulární leukémie s velmi rychlým maligním průběhem a krátkou životní prognózou pacientů [9]. S vývojem znalostí o etiopatogenezi těchto onemocnění se klasifikují na základě kritérií publikovaných Kylem v roce 2006, viz Tab 2.1 [10].

Tab 2.1 Klasifikace monoklonálních gamapatií (dle Kyle 2006)

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)	
	Benigní (IgG, IgA, IgD, IgM, a vzácně lehké řetězce)
	Biklonální a triklonální gamapatie
	Idiopatická Bence-Jonesova proteinurie
Maligní monoklonální gamapatie	
	Mnohočetný myelom (IgG, IgA, IgD, IgE a free lambda nebo kappa)
	Symptomatický MM
	Asymptomatický (smoldering) MM
	Plazmocelulární leukémie
	Nesekreční myelom
	POEMS syndrom: polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, MIG, kožní změny (skin)
Plazmocytom	
	Solitární kostní plazmocytom
	Extramedulární plazmocytom
Maligní lymfoproliferace	
	Waldenströmova makroglobulinémie
	Maligní lymfomy
	Chronická lymfatická leukémie
Nemoci těžkých řetězců	
	μ Heavy-chain disease
	α Heavy-chain disease
	γ Heavy-chain disease
AL amyloidóza	

2.2 Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je 2. nejčastější hematologická malignita. Reprezentuje zhruba 10 % hematologických malignit a 1 % všech zhoubných tumorů vůbec [11]. V České republice jsou data incidence vzhledem k počtu obyvatel obdobná jako v jiných evropských populacích, tedy odpovídající incidenci asi 4-6 případů na 100 000 obyvatel ročně. V roce 2014 bylo v ČR nově diagnostikováno 504 onemocnění mnohočetným myelomem. Současně také narůstá jak incidence, tak prevalence onemocnění v naší populaci. Od roku 2004 do roku 2014 je nárůst incidence onemocnění 26,9 % a v roce 2014 je v ČR 1982 osob žijících s MM [12]. Medián doby výskytu je v 6. decenniu, konkrétně kolem 67 let, pacienti mladší 50 let však nejsou výjimkou. Naopak výskyt choroby pod 40 let věku je velmi vzácný. Mírně převažují muži nad ženami, a to v poměru zhruba 1,1:1. Myelom je častější v černošské populaci (zde je incidence až 13/100 000 obyvatel ročně) z nejasných důvodů [13]. I v případě MM dominuje IGH IgG, následovaný IgA, volnými lehkými řetězci a až poté následují vzácné IgD myelomy a ještě vzácnější IgE a IgM myelom, o nichž existuje jen málo publikovaných dat [4, 14, 15].

MM je maligní klonální hematopoetické onemocnění charakterizované proliferací zralých plazmatických buněk. Jedná se o velmi heterogenní chorobu jak genetickou bází, tak klinickým fenotypem. Prognózu je možné počítat od několika málo měsíců až po několik desetiletí. Přítomnost více subklonů již v úvodu onemocnění byla prokázána v roce 2012 [16]. Tyto klony se mohou v průběhu onemocnění prosazovat různou měrou, což přispívá k nepredikovatelnému biologickému chování.

Genetika MM do značné míry určuje jeho biologické chování. Chromozom 14 a změny v oblasti IGH genů jsou pro rozvoj MM zásadní [17]. Zhruba 3 hlavní skupiny genů kódujících cyklin D, MAF geny a geny MMSET/FGFR3 se nejčastěji účastní na deregulaci buněčného cyklu a genezi nádorového bujení MM [18–20]. Translokace kódující cyklin obvykle samy o sobě spouští dysregulaci v expresi cyklinu a tím deregulují kontrolu buněčného cyklu, MAF geny deregulují transkripční faktory kontrolující CCND2 (cyklin D2) a expresi celé řady dalších faktorů, např. adhezivních molekul plazmatických buněk k mikroprostředí kostní dřeně. Úloha aktivace MMSET genů zůstává zatím kontroverzní. Jednou z dobře prozkoumaných podskupin těchto genů je translokace t(4;14), která aktivuje FGFR3 a tím spouští onkogenní

kaskádu. Změny na chromozomu 14 jsou také obvykle zásadní pro prognózu onemocnění [21].

Hyperdiploidní typ myelomu (tedy takový, který obsahuje zpravidla 48-75 chromozomů s mnohočetnými trizomiemi - 3, 5, 7, 9, 11, 15 a 21) je jen v 10 % spojen se současnou expresí genů při translokacích zmíněných výše. Na druhou stranu non-hyperdiploidní typy mají tyto přestavby přítomny asi v 70 % případů [22]. Kromě faktu, že hyperdiploidita je velmi často u myelomu přítomna, stejně tak jako u předcházejícího MGUS, nelze nyní s jistotou říct, jaký má vlastně tento hyperdiploidní stav důsledky na genové úrovni. Některé hyperdiploidní typy MM jsou spojeny s lepší prognózou než jiné, týká se např. chromozomu 3 a 5, naopak trisomie 21 prognózu zhoršuje [23].

Interakce stromatu kostní dřeně a jejího mikroprostředí hraje nezbytnou roli pro dlouhé přežívání plazmatických buněk za normálních podmínek. Zevní ligandy produkované tímto prostředím, jako např. BAFF či APRIL, se vážou na korespondující receptory plazmatických buněk a zajišťují aktivaci dráhy NF- κ B, což zajišťuje dlouhé přežívání těchto buněk [24]. Mutace v genech kódujících proteiny těchto signálních drah se také velmi často účastní progresivních dějů v genezi MM.

Existuje celá řada dalších genetických změn, které jsou často získané v průběhu choroby, jsou vzácné v počátku onemocnění a prakticky se nevyskytují u MGUS. Mezi tyto změny patří např. mutace MYC genů, jejichž výskyt se zvětšuje s pokročilostí onemocnění [25]. Další velmi významnou genetickou změnou je delece v oblasti 17p, a tedy vyřazení genu pro p53 [26]. Toto je prakticky univerzální nepříznivý prognostický faktor obecně platný pro celou řadu onkologických onemocnění, a stejně jako je tomu u mutací MYC, patří častěji k pozdním událostem (u nově diagnostikovaných MM se vyskytuje zhruba u 5 % z nich). Gain na chromozomu 1q21 je poslední důležitou abnormalitou a negativním prognostickým významem [27], je pravděpodobně známkou nestability genomu, ale přesná funkce není dosud známa. Patogeneze myelomu nebyla dosud plně objasněna. Naopak nezodpovězených otázek přibývá a dílčí zjištění zatím nedávají komplexní náhled na tuto biologicky velmi složitou chorobu. Přehled nejčastějších chromozomových odchylek [28] a jejich prognostický význam je uveden v Tab 2.2.

Tab 2.2 Přehled častých genetických odchylek u MM a jejich význam

Typ	Postižené geny	Procento pacientů	Prognostický význam
Trisomie chromosomů	nejč. 3,5,7,9,11,15,19,21	50	spíše příznivý
t (11;14)	CCND1	20	neutrální
t (4;14)	FGFR-3 a MMSET	15	nepříznivý
t (14;16)	C-MAF	4	nepříznivý
t (14;20)	MAFB	1	nepříznivý
Monosomie 14		4,5	neutrální
1q21 gain	CKS1B	40	nepříznivý
del 17p	p53	7	nepříznivý
Normální	N/A	3	neutrální

CCND1 - Cyclin D1, FGFR-3 - Fibroblast growth factor receptor 3, MMSET - multiple myeloma SET domain, C-MAF - Proto-Oncogene C-Maf, MAFB - MAF BZIP Transcription Factor B, CKS1B - Cyclin-Dependent Kinases Regulatory Subunit 1

Diagnóza mnohočetného myelomu se opírá o detekci MIG či volných lehkých řetězců v séru, o vyšetření kostní dřeně a o vyloučení/potvrzení orgánového postižení. Dříve užívaná diagnostická klasifikace SWOG opírající se o splnění velkých a malých kritérií byla překonána a později nahrazena jednoznačnější definicí IMWG 2003 [29], která byla následně aktualizována v roce 2014 [30]. Jak je patrné v Tab 2.3, je lhostejné, jaké množství MIG je přítomno v séru pacienta, pokud je přítomno více než 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni. V případě, že nejsou přítomny orgánové projevy, hovoříme o tzv. asymptomatickém nebo smoldering mnohočetném myelomu. V případě, že jsou orgánová postižení přítomna, hovoříme již o symptomatickém mnohočetném myelomu a je indikováno zahájení léčby. Zajímavé a nové je zavedení tzv. biomarkerů malignity, kdy indikujeme k terapii již myelom, zdánlivě asymptomatický, s rychlým rizikem progresu do symptomatického onemocnění (viz Tab 2.3). Tyto tzv. biomarkery malignity byly přidány na základě studií prokazujících agresivní chování MM, který nese tyto parametry [31–33].

Tab 2.3 Diagnostická kritéria MM dle IMWG 2014

MGUS	Smoldering myelom	Aktivní myelom
Riziko progresse 1 % ročně	Riziko progresse 10 % ročně	
Asymptomatický MIG < 30g/l Plazmatické buňky < 10 % Nejsou kritéria CRAB	Asymptomatický MIG ≥ 30g/l a/nebo Plazmatické buňky 10-60% Nejsou CRAB kritéria Nejsou markery malignity	Může a nemusí mít symptomy MIG v séru nebo moči a/nebo ≥ 10 % plazmatických buněk v KD a přítomnost kritérií CRAB nebo přítomnost markerů malignity <ul style="list-style-type: none"> • > 60 % plazmatických buněk • FLCr > 100 • 2 nebo více fokálních lézí na MRI ≥ 5mm (v KD)

2.3 Prognostické ukazatele u MM

Nutnost existence prognostických parametrů u takto heterogenního onemocnění je nevyhnutelná. Zejména u nemocných ve vyšším věku je nutné přísně posoudit individuální prognózu a očekávané přežití. Jistě si budeme v klinické praxi pokládat otázku, zda je nutné nemocného s vysoce rizikovým onemocněním v 80 letech zatěžovat toxickou terapií, byť ať uděláme jakékoli terapeutické opatření, se jeho prognóza bude počítat řádově v měsících, nebo naopak, zdali pacient věkově hraniční nebude profitovat z intenzivní terapie dlouhým a kvalitním životem. Prognostické ukazatele, které se v současné době rutinně klinicky používají, lze obecně rozdělit na parametry dané onemocněním, parametry dané stavem pacienta, léčebnou odpověď pacienta a také moderní zobrazovací vyšetření. Zejména pokroky v léčbě donutily komunitu pečující o pacienty s MM vytvořit dokonalejší metodiky k určení zbytkové choroby. Zatímco před 10 lety bylo dosažení kompletní remise onemocnění výjimečným počinem, nyní dosahujeme kompletních remisí běžně u více než 40 % nemocných [34]. S tímto je tedy spojena nutnost blíže kompletní remisi specifikovat. Tyto premisy vedly v roce 2006 k definici takzvané stringent kompletní remise (sCR), která kromě splnění základních parametrů vyžaduje i absenci klonu plazmatických buněk v kostní

dřeni a současně normalizaci poměru kappa/lambda volných lehkých řetězců v séru [35]. Rozdíly mezi běžnou kompletní remisí a stringent CR shrnuje Tab 2.4. Reziduální choroba se stala významnou nejen pro mladší nemocné, ale i v kontextu nemocných vyššího věku nám pomůže v odhalení prognosticky nejpříznivějších pacientů.

Tab 2.4 Rozdíly mezi stringent a konvenční kompletní remisí

Parametr	CR	sCR
ELFO séra	negativní imunofixace	negativní imunofixace
ELFO moči	negativní imunofixace	negativní imunofixace
FLCr v séru	nevyšetřeno	normální poměr
Dřeň	<5 % plazmatických buněk	<5 % plazmatických buněk, žádné klonální plazmatické buňky
Plazmocytom	žádný	žádný

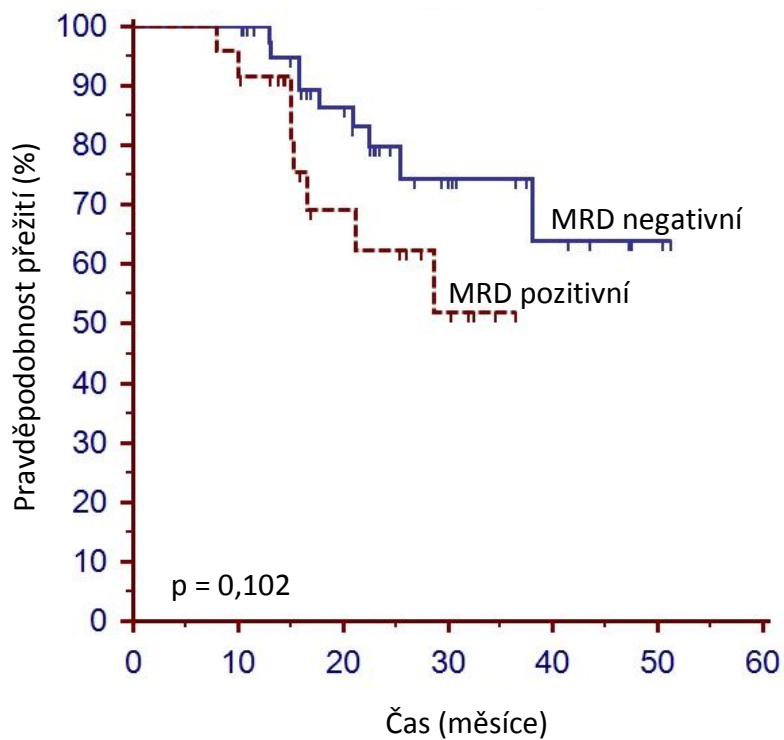
2.3.1 Biochemické ukazatele reziduální nemoci

Zavedení analýzy volných lehkých řetězců do hodnocení kompletní remise bylo z dnešního pohledu poněkud unáhleným krokem. V roce 2006 neexistovala prospektivní validace tohoto parametru, ani zhodnocení vlivu normalizace poměru volných lehkých řetězců (FLCr) na prognózu nemocných. Zanedlouho po vzniku definice se objevily publikace zpochybňující význam dosažení normalizace FLCr po léčbě a jakýkoliv přínos normálního FLCr na PFS nebo OS pacientů s myelomem [36]. Na našem pracovišti jsme se prospektivně zabývali významem normalizace FLC a proto odkazují na naši publikaci Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse [37], jejíž plný text je přílohou této práce. Výše uvedená analýza Paivy et al. pak zahrnuje současně pacienty vyššího věku, pro které platí obdobné závěry. Ačkoli jsou k dispozici i práce podporující význam FLC jako samostatného parametru [38], je zde zmiňován zcela jiný cut-off pro pozitivitu/negativitu FLCr. Význam biochemických ukazatelů reziduální choroby tedy pozvolna klesá.

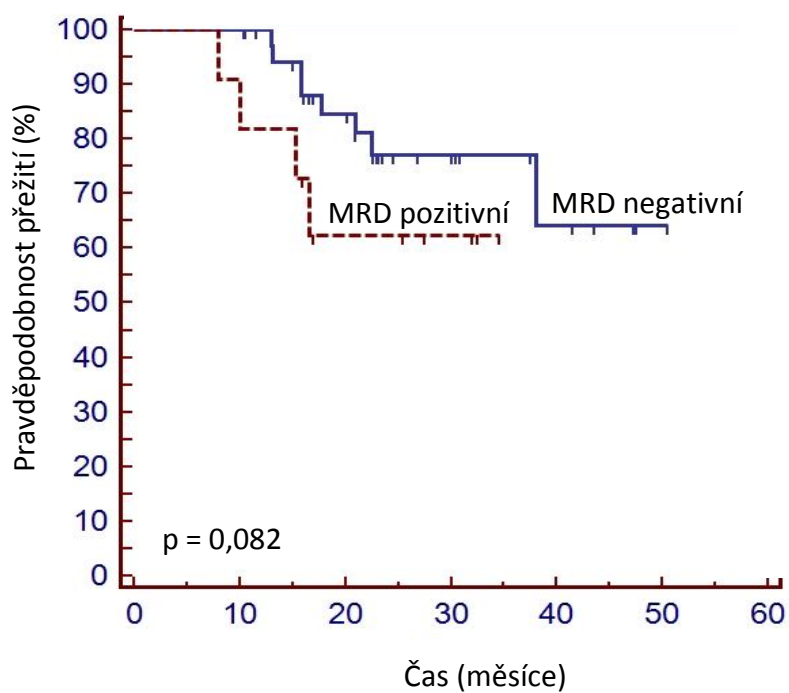
2.3.2 Flowcytometrie jako ukazatel reziduální nemoci

V návaznosti na analýzy provedené výše se nyní naše pozornost zaměřuje k dalšímu ukazateli reziduální choroby, a tou je flowcytometrická analýza. Flowcytometrie u MM zaznamenala v posledních několika letech dramatický rozmach. Vzhledem k zavedení nutnosti stanovení klonality plazmatických buněk v kostní dřeni se začalo intenzivně pracovat na podrobné imunofenotypové charakteristice plazmocytů. S rozvojem metodik multiparametrické cytometrie lze s větší senzitivitou stanovit minimální reziduální chorobu ve dřeni pacientů. Nyní ideálně tedy 8barevná flowcytometrie dosahuje senzitivity detekce plazmocytů 10^{-5} až ideálně 10^{-6} [39]. MRD se stala jedním ze zásadních parametrů při hodnocení úspěšnosti terapie a flowcytometrické vyšetření standardem k jejímu hodnocení [40]. V současné době napříč všemi klinickými studii pacienti, kteří dosáhli flow negativní MRD, měli uniformě lepší prognózu než pacienti, kteří měli MRD přítomnou. Díky technickým překážkám (zejména s důrazem na kvalitu vzorku kostní dřene) je dnes tedy nejčastěji používaným prahem detekční limit 10^{-5} . Pacienti se setrvalou MRD negativitou se pak těší nejdelšímu přežití. Pro příklad ve studii IFM2009 byla prodloužena jak doba do progresu, tak celkové přežití pacientů s dosaženou flow MRD negativitou (HR 0,3 pro PFS a 0,34 pro OS) [41]. I v analýze španělské skupiny PETHEMA jsou vytipováni pacienti s určitým vstupním fenotypovým profilem, kteří pokud dosáhnou flow MRD-, dosahují medián PFS 12 let a 10leté přežití 94 % [42]. V naší vlastní analýze, kterou aktuálně provádí studentka doktorského studijního programu, se zaměřujeme na pacienty po autologní transplantaci PKB. Hypotézou je opět ověření významu dosažení flowcytometrické MRD- pro prodloužení PFS a eventuálně OS u pacientů s MM po autologní transplantaci v reálné praxi mimo kontext klinických studií. Předběžné výsledky pro ilustraci dané problematiky uvádí Obrázek 2.1 a Obrázek 2.2, kde je již zřetelně patrný rozdíl v době do progresu pacientů, kteří dosáhli fenotypizačně negativní odpovědi na léčbu.

Obrázek 2.1 PFS pacientů MRD flow negativní versus pozitivní (nepublikováno)



Obrázek 2.2 OS pacientů v kompletní remisi onemocnění (nepublikováno)



2.3.3 Prognostické stážovací systémy

Od roku 1975 byl v platnosti původní stážovací systém mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona založený na kritériálním stážování [43]. Tento systém spíše než prognózu pacientů odráží množství myelomové masy a při současných terapeutických možnostech se význam jednotlivých stadií ztrácí. Přehledně je uveden v [46].

Tab 2.5. V roce 2005 byl uveden v platnost stážovací systém ISS [44] založený na 2 základních biochemických parametrech - albuminu a B2M. Tento systém již lépe odráží vstupní prognózu pacientů, kdy ve stádiu I je medián přežití 62 měsíců, ve stádiu II 44 měsíců a ve stádiu III 29 měsíců. Jeho zásadní limitací je obtížná interpretace u pacientů v renální insuficienci, neboť hladina B2M je zde zvýšena díky jeho snížené clearance ledvinami (Tab 2.6). Oba systémy dovedou s určitými limitacemi odhadnout prognózu nemocných v době diagnózy, nicméně stále platí jeden nejzásadnější fakt, a to, že pro prognózu každého nemocného je nejdůležitější biologické chování choroby. V dnešní době je snaha o tvorbu nových prognostických modelů, které jsou založeny na genetických parametrech onemocnění.

V roce 2014 byl IMWG (International Myeloma Working Group) doporučen nový stratifikační systém založený na původních kritériích indexu ISS z roku 2005 a cytogenetickém profilu pacientů [30]. Tímto IMWG systémem jsou pacienti stratifikováni do nízkého rizika (ISS I/II a absence t(4;14), del(17p) and 1q21 a věk < 55 let), intermediárního rizika (ani nízké, ani vysoké riziko) nebo vysokého rizika (ISS II/III a t(4;14) nebo del(17p)). Tento systém nezískal větší popularitu. V roce 2015 byla vydána revize systému ISS (R-ISS), která zahrnuje chromozomové změny pomocí interfázní in situ hybridizace a hladinu sérové laktát dehydrogenázy (LDH) [45]. R-ISS kategorizuje pacienty jako Stage I (ISS I a standardní chromozomové abnormality a normální LDH), Stage II (ani Stage I ani Stage III), nebo Stage III (ISS III a buď vysoce rizikové chromozomové abnormality [del(17p) a/nebo t(4;14) a/nebo t(14;16)] nebo vysoké LDH). V původní práci Palumba et al. bylo v jednotlivých kategoriích dosaženo 5leté přežití 82 % při R-ISS I, 62 % při R-ISS II a 40 % při R-ISS III. Ačkoli žádný z těchto systémů není zcela univerzálně používaný, R-ISS lze v současné době považovat za standard v hodnocení prognózy nemocných (Tab 2.7). V naší recentní práci jsme se zabývali platností obou nejnovějších systémů v reálné klinické praxi. Pro podrobnou diskusi na toto

téma doporučuji obsah recentní publikace Validation of multiple myeloma risk stratification indices in routine clinical practice: Analysis of data from the Czech myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies [46].

Tab 2.5 Systém stážování dle Durieho-Salmona

Stage 1: vše z následujícího
Hb > 100 g/l
normální koncentrace kalcia
Skelet: normální nebo osteoporóza nebo jen solitární ložisko
MIG < 50 g/l pokud IgG, < 30 g/l pokud IgA
Exkrece lehkých řetězců do moči < 4 g/24h
Stage 2: nesplňuje kritéria ani pro I ani pro III
Stage 3: jedno nebo více z následujících
Hb < 85 g/l
Kalcium > 3 mmol/l
Skelet: 3 a více lytických lézí
MIG > 70 g/l pokud IgG, > 50 g/l pokud IgA
Exkrece lehkých řetězců do moči > 12g/24h
Stádia se dále dělí dle přítomnosti známek renální insuficience
A: kreatinin < 177 μmol/l
B: kreatinin > 177 μmol/l

Tab 2.6 ISS stážovací systém

Stage 1: <ul style="list-style-type: none">• B2M < 3,5 mg/l, albumin ≥ 35 g/l
Stage 2: <ul style="list-style-type: none">• B2M < 3,5 mg/l a albumin < 35 g/l nebo B2M 3,5 -5,5 mg/l
Stage 3: <ul style="list-style-type: none">• B2M ≥ 5,5 mg/l

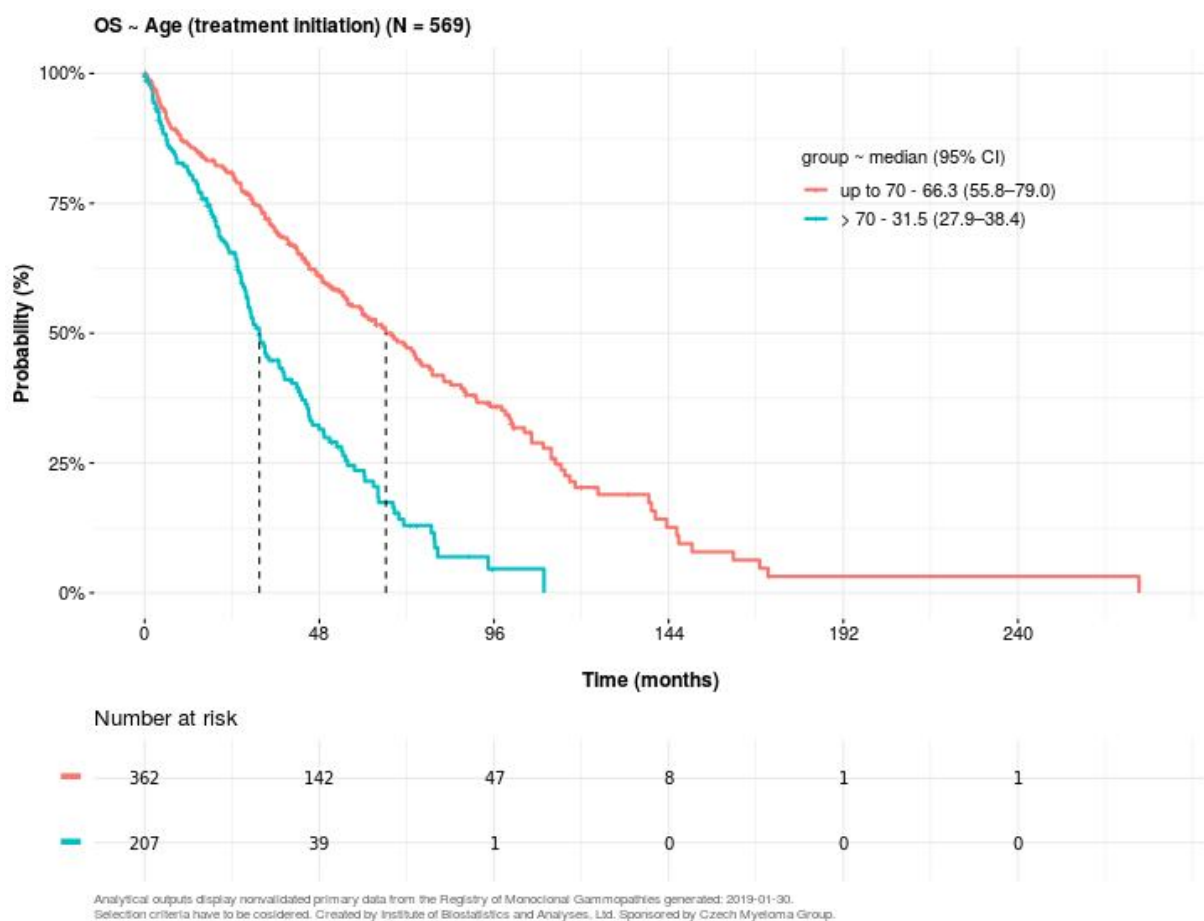
Tab 2.7 R-ISS stážovací systém

Stage 1: <ul style="list-style-type: none">• B2M < 3,5 mg/l, albumin ≥ 35 g/l, normální LDH, standardní cytogenetika
Stage 2: <ul style="list-style-type: none">• ani Stage I ani Stage III
Stage 3: <ul style="list-style-type: none">• B2M ≥ 5,5 mg/l a LDH nad normu nebo vysoce riziková cytogenetika [del(17p) a/nebo t(4;14) a/nebo t(14;16)]

2.4 Prognostické ukazatele spojené s celkovým stavem pacienta

Pacienti s MM mají medián věku 67 let. Jde tedy o onemocnění vyššího věku a je zjevné, že starší populace trpí kumulací přidružených chorob. Tak, jak setrvale stoupá očekávaná délka života, logicky přibývá i pacientů s MM ve vyšším věku. Nezřídka léčíme i pacienty starší 90 let. Je jasné, že intenzita a délka terapie nemůže být stejná pro pacienta 67letého a 89letého. Pacienti nad 65 let mají horší prognózu než nemocní mladší (viz Obrázek 2.3). Je to dáno jednak absencí transplantační léčby coby nejučinnější metody ve vyšším věku, ale také přítomností komorbidit starších pacientů a tedy naší neschopností dodat těmto nemocným adekvátní terapii.

Obrázek 2.3 Porovnání OS pacientů nad 70 let (modrá křivka) a nemocných pod 70 let (červená křivka) (data FNHK, nepublikováno, zdroj RMG)



V posledních letech je této skupině věnovaná mimořádná pozornost. Podle principu „primo non nocere“ je snaha o minimalizaci toxicity terapie při zachování její dostatečné účinnosti. K tomu je samozřejmě zapotřebí především již na počátku určit, u kterého konkrétního pacienta můžeme očekávat krátké celkové přežití, a u koho naopak stojí za to léčbu intenzifikovat. Hledání takových parametrů je nelehký úkol.

2.4.1 Mužské pohlaví a výkonnostní stav jako nezávislé prognostické ukazatele

Muži umírají dříve než ženy [47]. Tento fenomén je přítomen v celé světové populaci a týká se i pacientů s mnohočetným myelomem. Ačkoli pravděpodobně neexistuje jednoduché vysvětlení pro tento fakt, je třeba jej brát na vědomí [48]. Podle údajů Českého Statistického Úřadu (<https://www.czso.cz/csu/czso/home>) se nyní očekávané průměrné přežití podle pohlaví pohybuje kolem 82 let pro ženy a kolem 76 let pro muže. Mužské pohlaví tedy musí představovat nezbytně zásadní rizikový faktor pro prognózu nemocného s MM. Je nutné si uvědomit, že pokud 1/3 mužů s myelomem je starších než 75 let, pak tato 1/3 již překročila průměr obecné populace a je tak nutné přistupovat i při volbě léčebné strategie.

Výkonnostní stav je možné posuzovat podle mnoha různých kritérií. Nejčastěji využívanými nástroji jsou klasifikace dle WHO/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Tab 2.8) a Karnofsky performance status. Ve studii autorů Terebello et al. bylo na populaci nemocných s MM v USA prokázáno, že zhoršení výkonnostního stavu společně vysokým věkem představují riziko brzkého úmrtí na myelom [49].

Tab 2.8 WHO/ECOG výkonnostní stav

0	Bez omezení
1	Symptomatický, ale plně mobilní, možná lehká práce
2	Symptomatický, >50 % času na lůžku, dostatečná sebeobsluha
3	Symptomatický, >50 % času na lůžku, limitovaná sebeobsluha
4	Zcela odkázán na lůžko
5	Mrtev

2.4.2 Věk jako významný prediktor přežití

Věk nad 75 let představuje nezávislý rizikový faktor úmrtí. Ačkoli pacienti ve věku 65-70 let představují prognosticky příznivější skupinu nemocných, jsou také ve vyšším riziku úmrtí než pacienti mladší 65 let. Starší pacienti také mají častěji přítomny negativní prognostické znaky onemocnění [50]. U pacientů starších 75 nedošlo za posledních 20 let ke zlepšení jejich celkového přežití, zatímco u mladších nemocných v kategorii 65-70 let po zavedení moderních terapeutických přístupů došlo k výraznému prodloužení jejich života [2]. Prakticky nelze obecně předpovědět, jaké je reálné přežití nemocných nad 75 let věku, prospektivní studie s těmito nemocnými obvykle nepočítají, nebo jsou vyřazení z klinických hodnocení v důsledku komorbidit. Pacienti vyššího věku si často účast v klinických hodnoceních nepřejí s ohledem na jejich vyšší časovou náročnost. Ve studii Costy et al. bylo poukázáno na fakt, že pacienti v reálném životě jsou ve skutečnosti starší než účastníci klinických studií [51]. Panitsas et al. pak poukázal na fakt, že v kohortě 89 pacientů nad 85 let byli v rámci klinických hodnocení léčeni pouze 2 pacienti [52]. Ačkoli věk jako takový by neměl být překážkou jakékoli terapie, kumulace komorbidit, vysokého věku a nízkého výkonnostního stavu v reálné praxi léčbu značně limituje.

2.4.3 Renální insuficience limituje výsledek terapie

Renální postižení je samozřejmě u pacientů s MM zcela běžné a představuje jednu ze zásadních překážek v terapii. Pacienti s významnou renální insuficiencí jsou obvykle léčeni mimo klinické protokoly. Za poslední dobu se více pozornosti věnovalo tomuto tématu a např. recentní studie FIRST zahrnovala i pacienty se zhoršenou funkcí ledvin, avšak pacienti v pravidelném dialyzačním programu byli zcela opomenuti [53]. Zajímavá analýza z pera autorů Hus et al. uvádí léčebné výsledky pacientů léčených bortezomibem ve vyšším věku a přítomnost renálního postižení (přestože bortezomib je jeden z mála léků, které je možné využít bez redukce dávek i u dialyzovaných nemocných) negativně ovlivnila jejich celkové přežití [54].

2.4.4 Kombinované geriatrické skórovací systémy pro hodnocení prognózy starších nemocných

V dnešní době neexistuje žádný obecně uznávaný postup, jak vybrat pacienty ve vyšším věku k tomu, či onomu typu terapie. Existuje řada studií, které se pokusily sestavit a validovat více či méně složité skórovací systémy ve snaze odhalit nemocné v časném riziku úmrtí. Žádný z těchto dostupných systémů však nebyl implementován do reálné klinické praxe. Obecně užívané systémy typu HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index) [55] nebo Kaplan-Feinstein (KF) Index [56] nebyly navrženy ani validovány pro použití u myelomu. Obecné prognostické systémy pro myelom jako je např. R-ISS zase nijak nereflektují individuálního nemocného. Palumbo et al. ve své studii kombinoval věk, skóre ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living Scale), CCI (Charlson Comorbidity Index) a další s myelomem spjaté veličiny (cytogenetika, ISS) ve snaze zkonstruovat skóre reflektující celkový stav nemocných s myelomem [57]. Ačkoli systém dovede stratifikovat nemocné poměrně přesně, opět se jedná o pacienty léčené v klinických studiích, jejichž celkový stav neodpovídá pacientům reálně léčeným v klinické praxi. Za zmínku také stojí fakt, že tento systém zahrnuje analýzu více než 30 samostatných parametrů a je tak pro běžnou klinickou praxi zcela nepoužitelný. Z tohoto důvodu vznikla recentní publikace věnovaná konstrukci velmi simplexního systému na reálných datech pacientů, který dovede vytipovat pacienty v riziku brzkého úmrtí na myelom zohledňující pouze 4 základní variability: věk, výkonnostní stav, renální insuficienci a pohlaví. Obširnější diskuse na toto téma je uvedena v naší recentní práci Simplified novel prognostic score for real-life older adults with multiple myeloma-registry-based analysis [58]. Plný text je uveden v příloze této práce.

3 Terapie myelomu v kontextu vyššího věku nemocných

Po dlouhou dobu byl MM považován za chorobu nevyléčitelnou. Ve světle poslední dekády je nutné toto tvrzení poopravit a konstatovat, že je to choroba s velmi nízkou nadějí na uzdravení, nicméně i to je v ojedinělých případech možné. V současné době je léčba indikována u symptomatického mnohočetného myelomu, myelomy asymptomatické (tedy stádium IA dle původní DS klasifikace) jsou indikovány ke strategii „watch and wait“.

Do 60. let byla léčba mnohočetného myelomu pouze symptomatická. Od 60. let byl používán melphalan společně s kortikoidem jako základ terapie MM, což znamenalo zásadní převrat v prognóze pacientů. První větší sestava pacientů byla publikovaná v roce 1969 [59]. Od té doby až do poloviny 90. let 20. století nebyly udělané prakticky žádné další pokroky v léčbě. V posledních 15 letech se v léčbě objevilo mnoho nových modalit, které zásadně ovlivnily prognózu pacientů s MM. Jak se zvyšuje účinnost léčby a počet dosažených kompletních remisí, prodlužuje se i délka celkového přežití. Ukazuje se, že dosažení co nejlepší remise choroby signifikantně prodlužuje celkové přežití pacientů [60], což platí pro kteroukoli věkovou skupinu nemocných.

Dnes v roce 2019 můžeme pacientům nabídnout řadu léčebných možností, zlatým standardem stále zůstává vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk u pacientů, kteří jsou schopni ji podstoupit. K dispozici jsou imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid a pomalidomid), inhibitory proteazomu (bortezomib, karfilzomib a ixazomib), monoklonální protilátky (daratumumab a elotuzumab), vzácněji lze využít léky ze skupiny histondeacetyláz (panobinostat), bcl-2 inhibitor venetoclax a řada dalších léků se nachází ve III. fázi klinického zkoušení. Každý z těchto léků jednoznačně přispívá ke zlepšení přežití pacientů s MM. Na druhou stranu je nutné při terapeutických rozvahách vždy zvažovat racionální využití zdrojů. Každý z nových léků představuje vysokou rozpočtovou zátěž a je nutné pečlivě zvažovat přínos a toxicitu terapie pro konkrétního nemocného.

3.1 Obecné principy terapie mnohočetného myelomu

Základní myšlenkou terapie MM je optimální sekvenční terapie založená na podání indukční léčby, konsolidace a udržovací terapie (Obrázek 3.1). V reálné praxi je tento léčebný přístup komplikován úhradovými podmínkami jednotlivých léčiv.

Obrázek 3.1 Schéma optimální sekvence terapie MM



Pro indukční terapii obvykle využíváme kombinovanou léčbu založenou na podání kortikoidu, inhibitoru proteazomu a ideálně třetího léku z kategorie nových molekul. Dnes je standardně využíván thalidomid, avšak lze očekávat jeho nahrazení lenalidomidem v blízké budoucnosti. Konsolidační terapie pak v současné době zahrnuje ideálně provedení 1-2 autologních transplantací, které jsou následovány dalšími cykly obdobné terapie jako je ta indukční. Příklad léčebné strategie pro mladší nemocné uvádí Obrázek 3.2.

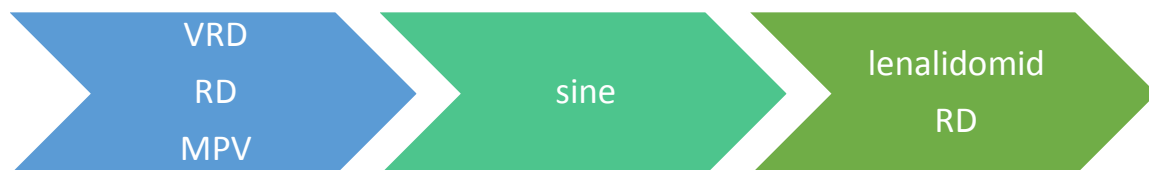
Nově je u všech kategorií nemocných zdůrazňován význam dlouhodobé udržovací léčby. S ohledem na fakt, že taková terapie je plánovaná na mnoho měsíců až let, je vhodným kandidátním lékem pro takovouto službu perorální preparát. Takovým lékem je nyní pouze lenalidomid, který ovšem u mladších nemocných není hrazen a u starších nemocných je hrazen v kombinačním režimu RD do progresu onemocnění. Příklad strategie léčby starších nemocných uvádí Obrázek 3.3.

Následující kapitoly si kladou za cíl podat základní informace o jednotlivých preparátech s důrazem na komplikace léčby ve vyšším věku. Vyčerpávající informace o daných lécích jsou nad rámec této práce.

Obrázek 3.2 Příklady možných režimů pro danou léčebnou strategii mladších nemocných



Obrázek 3.3 Příklady možných režimů pro danou léčebnou strategii starších nemocných



3.1.1 Kortikoidy a alkylační látky

Dexamethason a prednison byly, jsou a velmi pravděpodobně ještě dlouhou dobu budou základními kameny terapie MM. Prakticky veškeré současně užívané léčebné režimy obsahují kortikoid, dnes častěji dexamethason. Jeho éra byla započata se zavedením kombinovaného režimu VAD (vincristin, doxorubicin a dexamethason), kde byl podáván v dávce 320 mg dexamethasonu měsíčně (tedy 8x 40mg) [61]. Další práce pak jen kopírovaly dávkovací schémata dexamethasonu s jinými léky, především s thalidomidem [62]. Netřeba zdůrazňovat, že nežádoucí účinky zahrnující rozvoj diabetu, zhoršení již tak závažné osteoporózy u MM a další metabolické účinky vedou k vysokému výskytu nežádoucích účinků a vysoké mortalitě (přes 10 %) jen v souvislosti s užitím kortikoterapie [63]. Značný posun v myšlení nad steroidy přinesla studie Rajkumara et al. v roce 2010, kdy se velmi úspěšně podařilo snížit měsíční dávku na 160 mg dexamethasonu [64]. Na tomto místě však nutno podotknout, že obvykle je nyní terapie plánovaná do progresu onemocnění, a tedy pacienti mohou užívat tuto léčbu někdy i mnoho let. V případě starších nemocných je pak zjevné, že přítomnost diabetu, zejména steroidního zhoršuje přežití nemocných [65]. Dávku lze tak snížit i na 4x 20 nebo 4x 10 mg měsíčně.

Od 60. let je základem léčby MM melphalan, coby zástupce alkylačních látek. První relevantní studie dokladující účinnost melphalanu u MM pochází z roku 1969 a znamenala zásadní průlom v terapii MM [59]. V různých modifikacích se využívá dodnes a je základem jak léčby starších nemocných (frakcionovaně), tak mladších pacientů jako příprava před autologní transplantací. Jeho nespornou výhodou je možnost použití i u pacientů s renálním selháním, a to i např. v přípravě před ASCT i u dialyzovaných nemocných. Dalším zásadním lékem je cyklofosfamid, jehož výhoda spočívá především v nižší toxicitě na kostní dřeň.

3.1.2 Autologní transplantace

Ve druhé polovině 90. let byla do léčby myelomu zavedena autologní transplantace PKB. Zejména francouzská skupina a arkansaská skupina se staly hlavními průkopníky v této oblasti. Princip této léčby je jednoduchý, spočívá v možnosti podání vysokých dávek chemoterapie, kdy při takovýchto dávkách léčby by sama o sobě kostní dřevina nebyla schopna zregenerovat, ale s podporou dříve uchovaného autologního štěpu k regeneraci krvetvorby dojde. Tato léčebná strategie má pak v zásadě 3 fáze: léčbu indukční (za účelem co největší eradikace onemocnění), mobilizaci kmenových buněk a jejich sběr a následnou vlastní transplantaci. Indukční léčba je dnes výhradně na bázi nových léků, zejména thalidomidu a bortezomibu. Mobilizace kmenových buněk je prováděna pomocí vysokodávkovaného cyklofosfamidu ($2,5 \text{ g/m}^2$), kdy po následné stimulaci pomocí G-CSF je dosaženo vyplavení kmenových buněk do periferní krve a odtud jsou pak sbírány metodou aferézy a následně kryokonzervovány. Autologní transplantace je metodou bezpečnou, peritransplantační mortalita je uváděna do 1 %. V původní francouzské studii Attala [66] bylo dosaženo celkového přežití 52 % v 5 letech. U arkansaské skupiny v rámci tzv. Total Therapy 1 byl medián celkového přežití pacientů po tandemové transplantaci 68 měsíců [67]. Výsledky těchto prací tak překonaly všechna do té doby platná dogmata a ASCT se tak stala integrální součástí léčby pacientů do 65 let věku. S velmi rychlým rozvojem moderních léčebných metod se zdálo, že ASCT bude opuštěna nebo její indikace omezeny. Opak se však stal pravdou. Byly provedeny 2 rozsáhlé randomizované studie EMN02/HO95 a STAMINA [68, 69], které jednoznačně prokázaly pozitivní vliv ASCT na PFS i OS u pacientů léčených současně ASCT a moderními léky. Současně je také třeba si uvědomit, že pozice ASCT je dále upevňována paradoxně dnes již její nízkou cenou. Naprostá většina léčeb je plánovaná do progresu onemocnění, zejména terapie relapsu MM. ASCT představuje poměrně jednoduchou a cenově dostupnou alternativu i v pozdějších fázích onemocnění, která nezatěžuje finančně systém zdravotní péče, a přitom její efektivita může být pro konkrétního pacienta vysoká. V průběhu času se tak stala z metody drahé a hůře dostupné naopak levnou a relativně jednoduchou léčebnou alternativou. Pro podrobné informace o této proceduře si dovoluji odkázat na naši publikaci: Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis [70].

Ve věku nad 65 let je ASCT využívána jen u malého počtu nemocných. Jsou pro to dva zásadní důvody, a to absence prospektivních dat (studie obsahující ASCT rekrutovaly dosud pouze nemocné do 65 let věku) a obava z přílišné toxicity. Celkové množství dat je proto omezeno na retrospektivní analýzy [71]. Existují pouze studie porovnávající přípravu k transplantaci s redukovanou intenzitou (melphalan 100 mg/m²) [72, 73]. Význam tohoto postupu při léčbě nově diagnostikovaných nemocných nad 65 let věku je spíše malý. Na druhou stranu retrospektivní studie Merze et al. [74] zahrnula starší nemocné, včetně 26 nemocných ve věku 70-75 let, kteří podstoupili ASCT s plnou přípravou melphalan 200 mg/m². Nepozorovali přitom žádné zvýšení mortality a došlo k výraznému prodloužení celkového přežití.

3.1.3 Imunomodulační léky

3.1.3.1 *Thalidomid*

Thalidomid byl prvním, po dlouhé době uvedeným lékem do terapie MM. První informace o jeho účinnosti u nemocných s mnohočetným myelomem se v odborném tisku objevily v roce 1999 [75]. Mezi jeho nejčastěji zmiňované účinky patří imunomodulační a antiangiogenní efekty [76], ale faktem zůstává, že většina jeho účinků je zahalena tajemstvím, stejně jako v případě ostatních imunomodulačních léků. Celá řada prací prokázala jeho vysokou efektivitu při léčbě refrakterního a pokročilého onemocnění, tedy v rámci léčby druhé a dalších linií [77], následně došlo k jeho prosazení do použití i v rámci první léčebné linie [78]. Podstatnou výhodou thalidomidu je především jeho perorální forma podávání, která činí léčbu pro pacienta velmi pohodlnou, probíhající většinou v ambulantním režimu. Na druhou stranu je tento lék zatížen relativně vysokou toxicitou [79]. Zejména neurotoxicita s možným rozvojem periferní neuropatie může být komplikujícím faktorem, často vedoucím až k přerušení léčby. A právě neuropatie, která postihuje přes 40 % nemocných [80], značně komplikuje terapii starších pacientů a může významně zhoršovat kvalitu jejich života. Mezi další obávané komplikace patří tromboembolická nemoc, riziko jejího vzniku dále zvyšuje současné podávání kortikoidů [81]. Opět i zde je věk přídatným rizikovým faktorem pro rozvoj tromboembolie a proto je nutná antikoagulační terapie pro

celou dobu léčby. Z předchozích studií je zřejmé, že toxicita thalidomidu je do značné míry závislá na celkové kumulativní dávce [82]. Výsledky studie OPTIMUM potvrdily, že stejnou účinnost prokazují dávky 100 mg denně a vyšší, proto právě s ohledem na kumulativní toxicitu se používá již jen právě tato denní dávka [83]. Thalidomid je účinný i v nízkých dávkách pod 100 mg denně [84, 85]. Velké výhody má také jeho kombinace s bortezomibem, kde se celkové léčebné odpovědi pohybují přes 80 % [86], dochází zde však k významnému zvýšení rizika rozvoje polyneuropatie.

3.1.3.2 *Lenalidomid*

Lenalidomid je mladším, a nesporně účinnějším preparátem pro terapii MM. Jeho uvedení do praxe znamenalo revoluci v léčbě MM. Stejně jako thalidomid disponuje imunomodulačními, antiangiogenními a antineoplastickými účinky [87]. Kromě toho, že se jedná o vysoce účinný perorální preparát, jeho hlavní výhodou je omezená toxicita, první studie proto počítají s neomezenou délkou terapie, která má zásadní přínos pro terapii nemocných s MM. Studie MM-010 a MM-009 přinesly jasné důkazy o mimořádné účinnosti tohoto léku v relapsu onemocnění [88, 89]. V primoterapii starších nemocných bylo pak v následujících studiích dosaženo mimořádné účinnosti při léčbě kombinací s nízkodávkovaným dexamethasonem, kdy bylo dosaženo celkového přežití v 1 roce u 96 % nemocných [64]. Zcela zásadní průlom v léčbě pak znamenala studie FIRST [90], která porovnávala ramena RD kontinuální, RD18 (fixní trvání 18 měsíců) a MPT. Jdenoznačně největší klinický přínos zaznamenali pacienti léčení kontinuální terapií RD, a to PFS 26 měsíců a pravděpodobnost přežití ve 4 letech od diagnózy 32,6 %. Tyto výsledky prakticky nastavily nový standard v léčbě pacientů nevhodných k transplantaci a zásadně změnily pohled na iniciační léčbu.

Lenalidomid nedisponuje potenciálem rozvoje periferní neuropatie, proto je výhodná jeho kombinační léčba s inhibitory proteazomu, zejména s bortezomibem. Zásadní studie francouzské skupiny [41] a americké skupiny SWOG [91] zaznamenaly jednoznačný přínos tohoto režimu u pacientů s nově diagnostikovaným MM.

Bezpečnostní profil lenalidomidu je příznivý a je dobře tolerován i u starších nemocných, jak vyplývá z výše uvedených studií. Problémem je při jeho použití především

myelotoxicita [92], což může znatelně komplikovat terapii starších pacientů s nízkou rezervou kostní dřeně. Současně, protože je lenalidomid vylučován ledvinami, je nutné redukovat dávky při renální insuficienci a očekávat možný opakovaný pokles v krevním obraze ve všech řadách. Je třeba podotknout, že tato toxicita je většinou mírná a reverzibilní. Dalším problémem je trombogenní potenciál lenalidomidu a nutnost tromboprolaxe při léčbě tímto preparátem [93].

3.1.3.3 Pomalidomid

Pomalidomid je nejnovějším imunomodulačním preparátem. Díky jiné struktuře molekuly má výhody oproti jiným imunomodulačním lékům. Nemá zkříženou rezistenci vůči ostatním imunomodulačním lékům a není nutná redukce jeho dávky při renální insuficienci [94, 95]. Byl registrován na základě výsledků studie MM-003, kde prokázal svou účinnost u těžce předléčených pacientů [96]. Jeho úloha je zatím pouze v relapsu onemocnění a studie v časnějších fázích onemocnění teprve probíhají. Jedná se do budoucna o velmi nadějný preparát s vysokou účinností a přínosem pro nemocné s MM. Toxicita spočívá především v hematologické toxicitě, výskyt neutropenie byl zaznamenán u více než 50 % nemocných a frekventní jsou také závažné infekce při terapii (34 %). Obojí toxicita je obvykle zvladatelná modifikací dávky [97].

3.1.4 Inhibitory proteazomu

3.1.4.1 Bortezomib

Bortezomib je vysoce účinný lék, jehož uvedení na trh znamenalo skutečnou revoluci v léčbě MM. Jde o unikátní inhibitor proteazomu, který interferuje s dráhami NF- κ B, pravděpodobně zabraňuje degradaci proapoptotických proteinů a tím potencuje proces programované buněčné smrti myelomových buněk [98]. Nejčastěji je lék používán v kombinačních režimech CVD (cyclophosphamide, bortezomib, dexamethason) či v jiných potentních kombinacích. Jeho uvedení na trh předcházela klíčová klinická studie fáze III – VISTA určená pro pacienty ve vyšším věku, kde byl porovnáván režim MP versus VMP a výsledky prokázaly zvýšení počtu odpovědí (35 vs. 71 %), a co je důležitější, současně i

3letého přežití (59 vs. 72 %) [99]. Jeho účinnost byla opakovaně potvrzena v mnoha různých kombinačních režimech vždy s obdobnými výsledky [99, 100]. Jeho stěžejní přínos je v terapii pacientů s renálním selháním, kde není nutná redukce dávek a díky svému rychlému nástupu účinku dovede ochránit řadu pacientů před terminálním selháním ledvin či zvrátit nutnost hemodialýzy [101]. Bortezomib je dnes využíván prakticky ve všech kombinačních režimech napříč celou terapií MM. Oblibu získává na základě recentních prací zejména v kombinačních režimech s lenalidomidem [41, 91]. Velkou výhodou je jeho účinnost i u geneticky rizikových nemocných, kteří naopak hůře reagují na terapii imunomodulačními léky [102].

Zásadním problémem bortezomibu je opět periferní neuropatie. Obdobně jako u výše zmíněného thalidomidu se její výskyt pohybuje kolem 50 % [103] a fakticky výrazně snižuje kvalitu života nemocných, vzácně může vést až k imobilitě.

3.1.4.2 *Karfilzomib*

Karfilzomib je velmi účinný inhibitor proteazomu nové generace, který byl uveden na trh na konci roku 2017 na základě registrační studie Aspire, která porovnávala v relapsu onemocnění režim KRD s režimem RD. Studie byla mimořádně úspěšná s bezprecedentním prodloužením PFS na 26,3 měsíce, což je doba dosud nedosahovaná ani primoterapií [104]. Současně nutno podotknout, že studie v primoterapii porovnáující standardní režim MPV (melphalan, prednison, bortezomib) s režimem MPK (melphalan, prednison, karfilzomib) nepřinesla očekávané výsledky. Studie nebyla až na tiskovou zprávu zadavatele in extenso nikdy publikovaná. Obdobně jako bortezomib je vhodným lékem u cytogeneticky vysokého rizika.

Bohužel mezi stinné stránky užití tohoto nadějného léku patří jednak cesta aplikace (6x měsíčně i.v. po dobu 18 měsíců) a poté kardiální toxicita, která limituje použití u starších nemocných. Výskyt rozvoje závažného srdečního selhávání u pacientů nad 70 let věku byl pozorován u 8,7 % pacientů léčených karfilzomibem a výskyt závažné hypertenze u 5,8 % nemocných [104]. Riziko možných kardiologických událostí roste u pacientů s preexistujícím postižením myokardu a také ve věkové skupině nad 75 let [105]. Pro starší nemocné je tedy aplikace karfilzomibu méně vhodná.

3.1.4.3 *Ixazomib*

Ixazomib je jediným perorálním inhibítorem proteazomu, který je registrovaný pro léčbu MM. To z něj činí vhodnou alternativu pro pacienty, kteří nemohou často dojíždět do hematologických center. Byl registrován pro terapii relapsu onemocnění na základě studie, která porovnávala režim IRD s režimem RD. Opět i v této studii byl prokázán přínos léčby trojkombinací léků s celkovou dobou do progresu 20,6 měsíců [106]. Bezpečnostní profil i jednoduchost podání mohou při použití u starších nemocných bohatě vyvážit jeho o něco nižší účinnost. Jeho účinnost je pak nejvyšší právě u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem. Další rozsáhlejší studie zahrnují jeho použití v udržovací terapii [107]. Bezpečnostní profil je dle výše uvedené registrační studie příznivý s nízkým výskytem závažných nežádoucích událostí.

3.1.5 Monoklonální protilátky

3.1.5.1 *Daratumumab*

Daratumumab je novým revolučním lékem s významným protimyelomovým účinkem. Jedná se o humánní IgG monoklonální protilátku namířenou proti epitopu CD38 na povrchu plazmatických buněk. Na základě studie SIRIUS [108] byl uveden na trh pro značně předléčené pacienty. Nicméně další studie následovaly ve velmi rychlém sledu a nyní, jen několik málo let po uvedení léku na trh, již jsou k dispozici data jak pro časný relaps onemocnění, tak primoterapii. Daratumumab je vhodně kombinován jak s bortezomibem (DaraVD), tak lenalidomidem (DaraRD), a to jak v relapsu [109, 110], tak v primoterapii [111, 112]. Studie POLLUX (kombinace DaraRD) přinesla bezprecedentní výsledky (PFS ve 12 měsících 83,2 %) při léčbě pacientů s relapsem onemocnění [110] a zcela recentně studie MAIA, jejíž výsledky jsou k dispozici od prosince 2018, prokázala robustní účinnost DaraRD v primoterapii pacientů nevhodných k provedení autologní transplantace [112], kde medián PFS zatím nebyl dosažen.

S ohledem na fakt, že se jedná o monoklonální protilátku, je až na infuzní toxicitu (alergické reakce) jeho podání zatíženo naprosto zanedbatelným množstvím nežádoucích účinků.

3.1.5.2 *Elotuzumab*

Elotuzumab je vůbec první monoklonální protilátka, která byla uvedena do terapie MM. Jde o humanizovanou monoklonální protilátku namířenou proti SLAMF7 (CD 319). Účinnost Elo v monoterapii je nulová, ale výhodná je kombinace EloRD, která prokázala signifikantní účinnost v terapii MM [113]. Je však nutno konstatovat, že v porovnání s ostatními léčebnými možnostmi je účinnost Elo poměrně nízká a jeho použití tak bude pravděpodobně limitované.

3.2 Řešení toxicit léčby u pacientů ve vyšším věku

Jednoznačný návod na prevenci a řešení toxicit u daného nemocného pacienta ve vyšším věku nelze poskytnout, přesto z výše uvedeného vyplývají možnosti, jak zacházet s jednotlivými preparáty u starších nemocných po definování cíle u daného pacienta. Základní strategii redukce dávek a řešení komplikací lze shrnout do následujících schémat (Tab 3.1 a Tab 3.2). Je nutné upozornit na fakt, že strategie dávkování léků založená na celkovém stavu nemocného nebyla dosud prospektivně validovaná.

Tab 3.1 Možná redukce dávek u pacientů s rizikem komplikací, dle [114]

Preparát	Dávková úroveň		
	0	-1	-2
Dexamethason	40 mg D1,8,15,22 á 4 týdny	20 mg D1,8,15,22 á 4 týdny	10 mg D1,8,15,22 á 4 týdny
Melphalan	0,25 mg/kg D1-4 á 4 týdny	0,18 mg/kg D1-4 á 4 týdny	0,13 mg/kg D1-4 á 4 týdny
Prednison	2 mg/kg D1-4 á 4 týdny	1 mg/kg D1-4 á 4 týdny	0,5 mg/kg D1-4 á 4 týdny
Thalidomid	100-200 mg denně	50-100 mg denně	50 mg denně / obden
Lenalidomid	25 mg D1-21 á 4 týdny	15 mg D1-21 á 4 týdny	10 mg D1-21 á 4 týdny
Pomalidomid	4 mg D1-21 á 4 týdny	3 mg D1-21 á 4 týdny	2 mg D1-21 á 4 týdny
Bortezomib	1,3 mg/m ² D1,4,8,11 á 3 týdny	1,3 mg/m ² D1,8,15,22 á 4 týdny	1,0 mg/m ² D1,8,15,22 á 4 týdny
Karfilzomib*	27 mg/m ² D1,2,8,9,15,16 á 4 týdny	27 mg/m ² D1,8,15 á 4 týdny	20 mg/m ² D1,8,15 á 4 týdny
Ixazomib	4 mg D1,8,15 á 4 týdny	3 mg D1,8,15 á 4 týdny	2,3 mg D1,8,15 á 4 týdny
Daratumumab⁺	16 mg/kg á 1 T 8x, poté á 2T 4x, poté á 1M	16 mg/kg á 1 T 8x, poté á 2T 4x, poté á 1M	16 mg/kg á 1 T 8x, poté á 2T 4x, poté á 1M
Elotuzumab⁺	10 mg/kg D1,8,15 2 cykly a D1,15 poté	10 mg/kg D1,8,15 2 cykly a D1,15 poté	10 mg/kg D1,8,15 2 cykly a D1,15 poté

* nedávné výsledky studie Arrow potvrdily ekvivalentní účinnost dávkování 1x týdně 70 mg/m² versus 2x týdně 56 mg/m²

+ bez redukce

Tab 3.2 Řešení možných nežádoucích událostí dle [114]

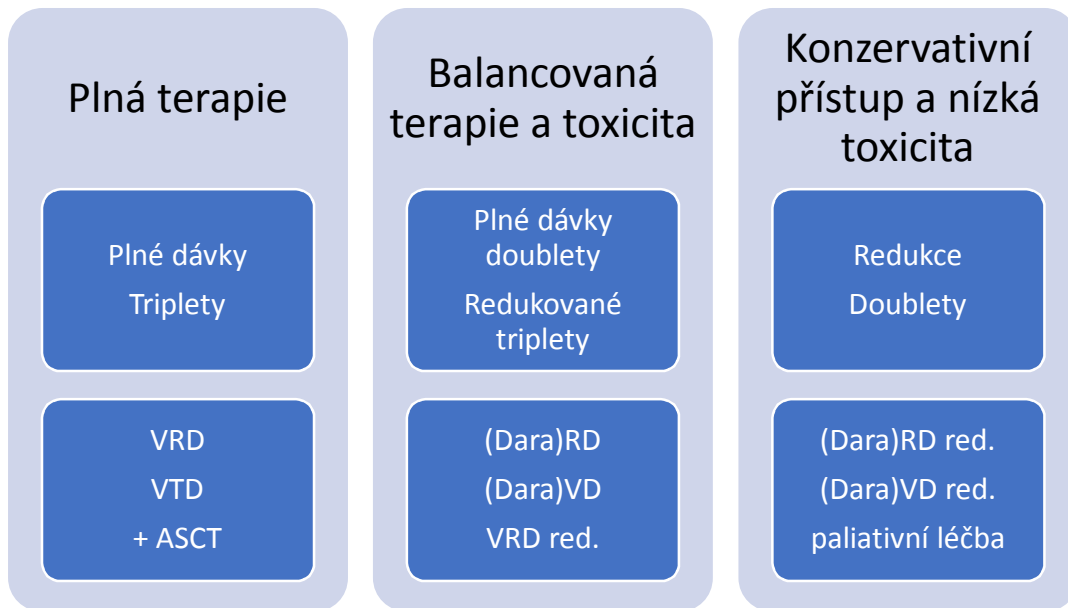
Událost	Zodpovědný lék	Grade AE	Řešení	Modifikace dávky
Neutropenie	Bortezomib, Lenalidomid	G 4 nebo G 2-3 s infekcí	G-CSF	25-50% redukce
Anémie	Bortezomib, Lenalidomid	G 2-4	Erythropoetin	25-50% redukce
Trombocytopenie	Bortezomib, Lenalidomid	G 3-4	přerušení léčby	25-50% redukce
Trombóza/embolie prevence	Imunomodulační léky		bez rizik Aspirin, s riziky LMWH	
Trombóza/embolie léčba	Imunomodulační léky		Terapeutické LMWH či warfarin	Přerušení dočasně
Neuropatie	Thalidomid	G 2	Neurologické vyšetření, a léčba, gabapentin, pregabalin, opiáty, antidepressiva typu SSRI	50% snížení dávky
		G 3-4		Přerušení
	Bortezomib	G 2 nebo G 1 s bolestí		25-50% redukce
		G 3 nebo G2 s bolestí		Přerušení a 50% redukce
		G 4		Ukončení léčby
Vyrážka	Lenalidomid, Thalidomid	G 2	Antihistaminika, steroidy	50% snížení dávky
		G 3-4		Přerušení
Infekce	Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid	G 2-4	Profylaxe, vakcinace, léčba dle agens	

G-CSF - granulocyty kolonie stimulující faktor, LMWH - nízkomolekulární heparin

3.3 Obecné schéma léčby pacientů s MM ve vyšším věku

Podle stavu nemocného pak lze orientačně využít k volbě správné léčby následující schéma (Obrázek 3.4). Uvedené schéma se snaží odrážet situaci ideální, nikoli reálnou.

Obrázek 3.4 Přístup k léčbě starších nemocných.



4 Cíle práce

Primárním cílem bylo zanalyzovat výsledky terapie pacientů s mnohočetným myelomem nad 65 let v České republice se zaměřením na použití a účinnost použitých léčebných režimů a jejich konkrétní dopady na přežití nemocných. Dalšími cíli bylo analyzovat toxicitu jednotlivých léčebných modalit. Práce si tak klade za cíl zmapovat reálné výsledky léčby nemocných pacientů s mnohočetným myelomem nad 65 let věku a na základě dostupných dat formulovat optimální možnosti terapie dostupné v současnosti za stávajících úhradových podmínek v České republice. Hlavním důvodem pro tuto analýzu byl fakt, že v reálném životě jsou běžně léčeni pacienti, kteří nesplňují kritéria pro účast v registračních studiích jednotlivých léčiv, a proto výsledky jejich terapie mohou být zcela odlišné od výsledků klinických studií.

5 Pacienti a metodiky

Základním nástrojem pro získávání dat je Registr Monoklonálních Gamapatií (RMG, <https://rmg.healthregistry.org/>) [115]. Registr je vlastnictvím České Myelomové Skupiny (CMG – Czech Myeloma Group) a je spravován ve spolupráci s Institutem Biostatistiky a Analýz (IBA), což je spin-off společnost spadající pod Masarykovou Univerzitu v Brně (www.biostatistika.cz). IBA participuje na technické stránce projektu a podle zadání zpracovává statistické analýzy pro zadavatele. RMG byl založen v roce 2007 jako vlajkový projekt CMG s cílem prospektivního sledování pacientů s monoklonálními gamapatiemi. Jako takový umožňuje sledovat nejen základní parametry onemocnění jako je incidence a prevalence, mimo to ale také podrobně vyhodnocovat léčebné odpovědi na použité léčebné linie, dosahované léčebné intervaly a sledovat toxicitu terapie. V současné době zahrnuje registr pacienty s diagnózami mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie nejasného významu, a nověji také Waldenströмова makro-globulinémie a AL amyloidóza. Registr v současné době zahrnuje data již od více než 10 000 pacientů s výše uvedenými diagnózami (prosinec 2018). Centra, která se účastní zadávání dat do RMG zahrnují centra rozšířené hematologické péče (v abecedním pořadí) v Brně, Hradci Králové, Olomouci, Ostravě, Plzni a Praze (Královské Vinohrady a Všeobecná Fakultní Nemocnice), dále regionální centra v Českých Budějovicích, Havířově, Karlových Varech, Mladé Boleslavi, Novém Jičíně, Opavě, Pelhřimově, Praze (nemocnice Motol a Thomayerova nemocnice) a Ústí nad Labem. S registrem spolupracují také centra na Slovensku, tedy konkrétně nemocnice v Banské Bystrici, Bratislavě, Košicích a Martine. RMG je tak jedním z největších a také nejobsáhlejších registrů nejen v Evropě, ale i v celosvětovém měřítku. Nedílnou součástí fungování registru je externí kontrola integrity a spolehlivosti zadaných dat. Externí monitoring registru probíhá 1-2x ročně v závislosti na typu centra. Pravidelně je kontrolována chybovost zadávaných dat, která se u většiny center pohybuje pod 2 % položek, což je definováno jako hranice použitelnosti dat pro následné analýzy.

Všichni nemocní podepisují informovaný souhlas se sběrem a zpracováním dat při vstupu do registru. Souhlas je schválen etickými komisemi jednotlivých center. S ohledem na fakt, že geografický záběr registru pokrývá prakticky všechna hematologická centra v Česku,

tak jsou do registru zadána data od naprosté většiny nově diagnostikovaných pacientů s monoklonálními gamapatiemi.

Tato analýza je designovaná jako retrospektivní zhodnocení výsledků léčby starších nemocných s mnohočetným myelomem na základě dat z registru RMG. Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti se symptomatickým mnohočetným myelomem, kteří splňují diagnostická kritéria IMWG (International Myeloma Working Group) pro myelom [30]. Parametry použité pro analýzu zahrnují zejména: základní charakteristiky nemoci (ISS, typ paraproteinu, infiltrace kostní dřeně, osteolytické postižení, parametry krevního obrazu, LDH a další), demografická data (věk, pohlaví, ECOG výkonnostní stav) a dále léčebné intervaly OS (celkové přežití – overall survival), TTP (doba do progresu – time to progression), PFS (přežití bez progresu – progression free survival). Definice léčebných odpovědí a léčebných intervalů jsou v souladu se současnými doporučeními [116].

Pro tuto konkrétní analýzu byli vybráni pacienti s mnohočetným myelomem, kteří byli diagnostikováni a léčeni v období od roku 2007 do roku 2016, u nichž byla dostupná výše uvedená kritéria, a současně v době diagnózy dosáhli věku nad 65 let. Pro potřeby hodnocení toxicity terapie byla použita standardní kritéria CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events), dostupné z https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

5.1 Statistické metody

Data byla popsána jako absolutní a relativní frekvence u kategoriálních proměnných a medián (s 5.-95. percentilem) u kvantitativních proměnných s nenormálním rozdělením. OS (overall survival), TTP (time to progression) a PFS (progression free survival) byly zkonstruovány Kaplan-Meierovou metodou. Kaplan-Meierovy odhady byly doplněny o 95% interval spolehlivosti pomocí Greenwoodovy metody. Log-rank test byl použit ke stanovení statistického rozdílu mezi křivkami. Cox proportional hazards model byl použit k univariální analýze potenciálních rizikových faktorů. P hodnoty méně než 0,05 byly považovány za statisticky signifikantní (všechny testy oboustranné). Analýza byla provedena pomocí

programu SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) a programu R verze 3.3.0 (www.r-project.org).

Byla analyzována první linie léčby na základě dat z RMG. Pacienti léčeni pouze kortikoidy nebo konvenční chemoterapií byli z analýzy vyřazeni, neboť tato léčba neodpovídá současným léčebným možnostem. Z celkového množství 2081 pacientů bylo vyhodnoceno 1708 nemocných splňujících všechna výše uvedená kritéria. Byla-li nutná změna první linie terapie, výsledky jsou uvažovány pouze pro započatou léčbu (tedy režim s intencí léčby).

6 Výsledky

6.1 Základní demografie a důvody k zahájení terapie

Celkem bylo z registru RMG analyzováno 1708 nemocných starších 65 let s diagnózou symptomatického MM. Zastoupení mužů a žen je přesně 1:1 (854 mužů a 854 žen). Medián věku byl 73 let, přičemž 34 % pacientů v této kohortě bylo starších než 75 let (n=580). Toto věkové rozvrstvení odpovídá dříve uvedeným literárním údajům o demografii MM. Celkem 586 nemocných (42,7 %) mělo v době diagnózy ISS stadium 3, jedná se tedy automaticky o rizikovou skupinu nemocných již z podstaty vlastního onemocnění. Celkem 473 nemocných (34 %, z 1390 vyhodnotitelných) mělo výkonnostní stav ECOG vyšší než 1. Ostatní parametry jsou podrobně uvedeny v Tab 6.1 a odpovídají očekáváním na základě znalostí o demografii a typech MM.

Důvody pro iniciaci léčby zahrnovaly dle četnosti: osteolytická ložiska, 1323 pacientů (79,0 %), anémii, 888 pacientů (52,7 %), renální insuficienci, 426 pacientů (25,3 %), hyperkalcémii, 193 pacientů (11,5 %) a další důvody uvedené v Tab 6.2. Více než jeden důvod může být uveden u každého individuálního nemocného.

Tab 6.1 Základní charakteristiky pacientů

Základní charakteristiky (N = 1 708)		Statistika ¹
Pohlaví	ženy	854 (50,0 %)
	muži	854 (50,0 %)
Věk (roky)	66–75	1128 (66,0 %)
	> 75	580 (34,0 %)
	kontinuální	73,0 (66,0–83,0)
Doba sledování (měsíce)	kontinuální	22,0 (1,0–77,4)
WHO ECOG (N = 1 390)	0	168 (12,1 %)
	1	749 (53,9 %)
	2	324 (23,3 %)
	3	127 (9,1 %)
	4	22 (1,6 %)
ISS (N = 1 372)	Stádium 1	320 (23,3 %)
	Stádium 2	466 (34,0 %)
	Stádium 3	586 (42,7 %)
Hemoglobin (g/l) (N = 1 437)	kontinuální	104,0 (77,0–139,0)
Trombocyty (10E9/l) (N = 1 433)	kontinuální	204,0 (87,0–355,0)
Kalcium total (mmol/l) (N = 1 433)	kontinuální	2,3 (2,0–2,9)
Albumin (g/l) (N = 1 416)	kontinuální	36,8 (24,0–46,6)
Kreatini (umol/l) (N = 1 433)	kontinuální	101,0 (58,0–510,0)
Beta2 microglobulin (mg/l) (N = 1 343)	kontinuální	4,8 (2,1–21,9)
LDH (ukat/l) (N = 1 342)	kontinuální	3,2 (1,9–5,9)
CRP (mg/l) (N = 1 396)	kontinuální	4,0 (0,5–58,6)
MIG kvantita (g/l) (N = 1 593)	kontinuální	27,0 (0,0–66,8)
MIG typ (N = 1 443)	IgG	862 (59,7 %)
	IgA	292 (20,2 %)
	Pouze LC	218 (15,1 %)
	Ostatní	71 (4,9 %)
Lehký řetězec typ (N = 1 425)	Kappa	863 (60,6 %)
	Lambda	545 (38,2 %)
	Biklonální	17 (1,2 %)
Osteolytické léze: RTG (N = 1 439)	Negativní	238 (16,5 %)
	1–2 léze	743 (51,6 %)
	Více než 2 léze	458 (31,8 %)
Extramedulární masa (N = 1 429)	Ne	1318 (92,2 %)
	Ano	111 (7,8 %)
Cytologie dřeně (% PC) (N = 1 331)	kontinuální	21,2 (0,4–70,0)

¹ Popis jako N (%) pro kategoriální proměnné a medián (5.-95. percentil) pro kontinuální.

Tab 6.2 Důvody zahájení 1. linie terapie

Důvod zahájení ¹ (N = 1 708)	N (%)
Hyperkalcémie: kalcium > 0,25 mmol/L nad horní normální limit nebo > 2,75 mmol/L (N = 1 680)	193 (11,5 %)
Renální insuficience: clearance kreatininu < 40 mL/min nebo sérový kreatinin > 177 μmol/L (N = 1 685)	426 (25,3 %)
Anémie: hemoglobin > 20 g/L pod dolním limitem nebo hemoglobin < 100 g/L (N = 1 685)	888 (52,7 %)
Kostní léze: jedna nebo více kostních lézí na RTG, CT, PET-CT (N = 1 674)	1323 (79,0 %)
Jiné důvody¹ (N = 1 708)	
Vzestup M-proteinu/FLC	171 (10,0 %)
Významná infiltrace dřeně	102 (6,0 %)
AL amyloidóza	32 (1,9 %)
Extramedulární masa	23 (1,3 %)
Hyperviskozita	44 (2,6 %)

¹ Více než 1 důvod pro jednoho pacienta je možný, uvedeny jen nejfrekventnější.

6.2 Výsledky analýzy léčebných režimů

Pacienti byli nejčastěji léčeni kombinací nového léku, alkylačního cytostatika a kortikoidu. Nejčastěji používaným preparátem pro vstupní terapii byl bortezomib u 55,6 % nemocných, následovaný thalidomidem u 35,5 % nemocných. Zajímavé je, že v rozporu se standardně udávanými literárními daty byl nejčastějším partnerem uvedených nových léků cyklofosamid namísto melphalanu, a to v obou případech (u 42,2 % pacientů léčených bortezomibem a 60,6 % pacientů léčených thalidomidem). Stejně tak byl častěji volen z kortikoidů dexamethason namísto prednisonu (50,6 % pacientů léčených bortezomibem a 66,7 % pacientů léčených thalidomidem). U menšího množství pacientů (n=74, 4,3 %) byl v rámci indukční terapie využit lenalidomid. S ohledem na fakt, že v době této analýzy nebyl lenalidomid schválen pro použití v 1. linii, jedná se o pacienty léčené v rámci klinických studií, což může ztížit interpretaci výsledků této terapie. Jen minimální množství pacientů dostalo kombinační léčbu dvěma novými molekulami, a to celkem 78 nemocných (4,5 %). Jednak v době analýzy nebyly trojkombinace běžným jevem, a poté jistě panují oprávněné obavy z kumulace toxicity, zejména neuropatie. Část pacientů také obdržela terapii trojkombinací v rámci klinických hodnocení, ale zde se jedná pouze o individuální případy. Celkem 94 (5,5 %) pacientů podstoupilo autologní transplantaci PKB. Jde o číslo malé v kontextu celkem léčených nemocných, ale přesto necelá stovka nemocných poskytuje prostor pro statistické vyhodnocení této léčebné modality v dané kohortě nemocných. Celkem 178 (10,4 %) nemocných bylo léčeno v rámci klinických studií, opačně vzato tedy celkem téměř 90 % pacientů obdrželo terapii standardní a data jsou tudíž validní z hlediska reálné praxe. Souhrn podaných léčebných režimů je uveden v Tab 6.3.

Celkem 119 nemocných (7,0 %) muselo změnit indukční terapii v jejím průběhu na jinou. Nejčastěji pacienti opouštěli terapii thalidomidovým režimem (změněn nejčastěji za bortezomib), a to celkem v 57 případech (47,9 %). Důvodem byla v naprosté většině případů toxicita režimu, u části pacientů přidání dalšího léku (např. přidání alkylační látky do kombinace nové molekuly a kortikoidu). Podrobně jsou data uvedena v Tab 6.4.

Za dobu sledování celkem 811 nemocných (47,4 %) zahájilo druhou linii léčby. Zde byl dominantním lékem lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem, který byl použit celkem u 306 nemocných (37,7 % ze všech druhých linií léčby). Pro poměrně signifikantní množství

pacientů (n=76, 9,4 %) byl zvolen režim 2. linie bez nové molekuly. Detaily volby léčby 2. linie jsou uvedeny v Tab 6.5.

Mezi charakteristikami pacientů, pro které byla zvolena některá z léčebných modalit, existují statisticky signifikantní rozdíly. Zásadní rozdíly lze pozorovat ve věkovém rozložení nemocných s jednotlivými typy terapie. Medián věku pacientů léčených dvojkombinací nových molekul je 68 let (66,0–79,0), což je méně než u ostatních léčeb, 23 % těchto pacientů podstoupilo autologní transplantaci. Thalidomid byl používán u nemocných nejstarších s mediánem 74 let (66,0–84,0), v této kohortě je také nejvyšší zastoupení nemocných nad 75 let věku (n=256, 42,2 %). Nejvíce rizikových nemocných s ISS 3 najdeme v kohortě pacientů léčených bortezomibem a kombinací bortezomibu a thalidomidu (n=412, 48,3 %, respektive n=23, 50,0 %). Současně pacienti léčení bortezomibem vykazují horší ECOG výkonnostní stav než ostatní skupiny (ECOG>2 u n=114, 12,0 %). Stejně tak byl u nemocných léčených bortezomibem pozorován vyšší kreatinin, medián 112,0 $\mu\text{mol/l}$ (59,0–585,0), a s tím související vyšší hladina beta2-mikroglobulinu. Tím lze zřejmě vysvětlit i vyšší výskyt pacientů s ISS 3, které kalkuluje s beta2-mikroglobulinem, jehož hladina se při renálním selhávání zvyšuje. Detailní rozdíly mezi jednotlivými skupinami uvádí Tab 6.6.

Zvláštní zřetel vyžaduje vyhodnocení pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci PKB. Celkem podstoupilo transplantaci 94 nemocných (5,5 %). Ačkoli je porovnání výsledků komplikované pro značnou nevyváženost obou souborů, především z hlediska věku, v kontextu dosažení léčebné odpovědi (jak bude diskutováno dále), je zásadní. Jednoznačně se jedná o mladší nemocné s mediánem věku 67,0 let (66,0–72,0), celkem jen 4 nemocní (4,3 %) byli transplantováni ve věku nad 75 let. Jednoznačně více nemocných, kteří podstoupili ASCT, mělo příznivý ECOG výkonnostní stav (30 nemocných ECOG=0, 36,1 %) a o něco častěji se nacházeli v ISS 1 (n=26, 33,3 %). Ostatní charakteristiky onemocnění se mezi oběma skupinami zásadně neliší (klinicky signifikantně). Nejčastějším indukčním režimem před ASCT byl režim s bortezomibem nebo kombinace bortezomibu a thalidomidu (n=59, 62,7 %). Detaily jsou uvedeny v Tab 6.7.

Medián celkového přežití všech analyzovaných nemocných je 40,5 měsíce (95% CI: 37,3–43,8). Medián PFS je 16,0 měsíců (95% CI: 14,8–17,1) a TTP 18,8 měsíců (95% CI: 17,5–20,1). Pravděpodobnost celkového přežití v 1 roce je 79,7 % (95% CI: 77,6–81,6), ve

2 letech 67,6 % (95% CI: 65,1–69,9) a v 5 letech 34,3 % (95% CI: 31,1–37,5). Detaily jsou uvedeny v Tab 6.8.

Medián celkového přežití podle použité terapie se jeví jako podobný napříč všemi použitými léčbami s výjimkou lenalidomidu. Medián OS (a korespondující 95% CI) pro bortezomib je 39,9 měsíců (35,7–44,2), pro thalidomid 39,7 měsíců (34,7–44,7), pro lenalidomid 53,2 měsíce (42,8–63,7) a pro kombinaci bortezomibu a thalidomidu 32,2 měsíce (26,6–37,8). Medián PFS (a korespondující 95% CI) pro bortezomib je 14,7 měsíců (13,1–16,3), pro thalidomid 17,2 měsíců (15,5–19,0), pro lenalidomid 14,9 měsíců (11,5–18,4) a pro kombinaci bortezomibu a thalidomidu 21,7 měsíců (14,8–28,5). Medián TTP (a korespondující 95% CI) pro bortezomib je 18,1 měsíců (15,9–20,2), pro thalidomid 19,1 měsíců (17,3–21,0), pro lenalidomid 16,3 měsíců (11,7–20,9) a pro kombinaci bortezomibu a thalidomidu 21,7 měsíců (14,9–28,5). Detaily jsou uvedeny v Tab 6.9, Tab 6.10 a Tab 6.11.

Použití autologní SCT prodlužuje medián OS na 58,9 měsíců (95% CI: nelze) oproti ostatním pacientům, kde je medián 39,7 měsíců (95% CI: 36,5–42,9). Medián PFS je v tomto případě 35,6 měsíců (95% CI: 24,1–47,1) pro ASCT a 15,1 měsíců (14,0–16,2) pro ostatní nemocné. Výsledky jsou statisticky signifikantní s hodnotou $p < 0,001$ jak pro OS, PFS i TTP. Použití ASCT snižuje riziko úmrtí o 60 % s HR 0,4 (95% CI: 0,25–0,64). V 5 letech je očekávané přežití nemocných, kteří podstoupili ASCT 46,3 % (95% CI: 23,2–66,6) oproti ostatním, kde je očekávané přežití 33,6 % (95% CI: 30,4–36,9). Detaily jsou uvedeny v Tab 6.12.

Obrázek 6.1, Obrázek 6.2 a Obrázek 6.3 ukazují jednotlivé křivky přežití u všech nemocných a porovnání nemocných léčených ASCT resp. nikoliv. Obrázek 6.4 ukazuje léčebné intervaly při použití jednotlivých preparátů.

Tab 6.3 První léčebná linie

Indukční léčba	N (%)
Bortezomib-based	949 (55,6 %)
CVD (Cyclophosphamide + Bortezomib + Dexamethason)	401 (23,5 %)
VMP (Bortezomib + Melphalan + Prednison)	269 (15,7 %)
VD (Bortezomib + Dexamethason)	125 (7,3 %)
BDD (Bortezomib + Doxorubicin + Dexamethason)	77 (4,5 %)
Jiné Bortezomib based kombinace	62 (3,6 %)
VP (Bortezomib + Prednison)	9 (0,5 %)
Bortezomib monoterapie	4 (0,2 %)
BBD (Bortezomib + Bendamustine + Dexamethason)	2 (0,1 %)
Thalidomid-based	607 (35,5 %)
CTD (Cyclophosphamide + Thalidomid + Dexamethason)	368 (21,5 %)
MPT (Melphalan + Prednisone + Thalidomid)	167 (9,8 %)
TD (Thalidomid + Dexamethason)	37 (2,2 %)
Jiné Thalidomid-based kombinace	20 (1,2 %)
Thalidomid monoterapie	10 (0,6 %)
TP (Thalidomid + Prednison)	5 (0,3 %)
Lenalidomid-based	74 (4,3 %)
Jiné Lenalidomid-based kombinace	50 (2,9 %)
RD (Lenalidomid + Dexamethason)	22 (1,3 %)
RCD (Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason)	1 (0,1 %)
Lenalidomid monoterapie	1 (0,1 %)
Bortezomib + Thalidomid-based	52 (3,0 %)
VTD (Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason)	40 (2,3 %)
CVTD (Cyclophosphamid + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason)	12 (0,7 %)
Jiné s novými léky	26 (1,5 %)
KMP (Karfilzomib + Melphalan + Prednison)	25 (1,5 %)
IMP (Ixazomib + Melphalan + Prednison)	1 (0,1 %)
ASCT	94 (5,5 %)
Klinické studie	178 (10,4 %)

Tab 6.4 Nutnost změny indukční léčby

První indukční režim	Změněn na	N (%)
Změna (N = 1 708)		119 (7,0 %)
Bortezomib-based (N = 56)	Bortezomib-based	23 (41,1 %)
	Jiný (bez nových léků)	16 (28,6 %)
	Thalidomid-based	11 (19,6 %)
	Lenalidomid-based	4 (7,1 %)
	Bortezomib + Thalidomid-based	2 (3,6 %)
Thalidomid-based (N = 57)	Bortezomib-based	23 (40,4 %)
	Jiný (bez nových léků)	17 (29,8 %)
	Thalidomid-based	16 (28,1 %)
	Lenalidomid-based	1 (1,8 %)
Lenalidomid-based (N = 3)	Bortezomib-based	3 (100,0 %)
Bortezomib + Thalidomid-based (N = 3)	Bortezomib-based	2 (66,7 %)
	Lenalidomid-based	1 (33,3 %)

Tab 6.5 Léčba 2. linie

Indukční léčba 2. linie (N = 811)	N (%)
Lenalidomid-based	306 (37,7 %)
RD (Lenalidomide + Dexamethason)	169 (20,8 %)
Jiné Lenalidomid-based kombinace	58 (7,2 %)
RP (Lenalidomide + Prednison)	53 (6,5 %)
RAD (Lenalidomid + Doxorubicin + Dexamethason)	13 (1,6 %)
RCD (Lenalidomide + Cyclophosphamid + Dexamethason)	9 (1,1 %)
Lenalidomid monoterapie	4 (0,5 %)
Bortezomib-based	285 (35,1 %)
CVD (Cyclophosphamide + Bortezomib + Dexamethason)	124 (15,3 %)
VD (Bortezomib + Dexamethason)	62 (7,6 %)
VMP (Bortezomib + Melphalan + Prednison)	33 (4,1 %)
Jiné Bortezomib-based kombinace	30 (3,7 %)
BDD (Bortezomib + Doxorubicin + Dexamethason)	21 (2,6 %)
Bortezomib monoterapie	11 (1,4 %)
VP (Bortezomib + Prednison)	3 (0,4 %)
BBD (Bortezomib + Bendamustine + Dexamethason)	1 (0,1 %)
Thalidomid-based	116 (14,3 %)
CTD (Cyclophosphamide+Thalidomid+Dexamethason)	64 (7,9 %)
MPT (Melphalan + Prednison + Thalidomid)	22 (2,7 %)
TD (Thalidomid + Dexamethason)	15 (1,8 %)
Thalidomid monoterapie	7 (0,9 %)
Jiné Thalidomid-based kombinace	6 (0,7 %)
TP (Thalidomid + Prednison)	2 (0,2 %)
Bez nových léků	76 (9,4 %)
MP (Melphalan + Prednison)	26 (3,2 %)
CD (Cyclophosphamid + Dexamethason)	20 (2,5 %)
Kortikosteroid monoterapie	7 (0,9 %)
Jiné Bortezomib-based kombinace	6 (0,7 %)
Jiné konvenční režimy	5 (0,6 %)
CP (Cyclophosphamid + Prednison)	4 (0,5 %)
Záchranná ASCT	3 (0,4 %)
Cyclophosphamide monoterapie	2 (0,2 %)
CAD (Cyclophosphamide + Doxorubicin + Dexamethason)	2 (0,2 %)
BP (Bendamustine + Prednison)	1 (0,1 %)
Ostatní s novými léky	28 (3,5 %)
IRD (Lenalidomid + Ixazomib + Dexamethason)	10 (1,2 %)
KD (Karfilzomib + Dexamethason)	8 (1,0 %)
VTD (Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason)	6 (0,7 %)
CVTD (Cyclophosphamide + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason)	3 (0,4 %)
Jiné Pomalidomid-based kombinace	1 (0,1 %)

Tab 6.6 Základní charakteristiky podle indukčních režimů

Základní charakteristika (N = 1 708) ¹		Bortezomib (N = 949)	Thalidomid (N = 607)	Lenalidomid (N = 74)	Bortezomib + Thal, (N = 52)	Jiné nové (N = 26)	p ²
Sex	Ženy	444 (46,8 %)	342 (56,3 %)	35 (47,3 %)	22 (42,3 %)	11 (42,3 %)	0,003
	Muži	505 (53,2 %)	265 (43,7 %)	39 (52,7 %)	30 (57,7 %)	15 (57,7 %)	
Věk (roky)	66–75	646 (68,1 %)	351 (57,8 %)	60 (81,1 %)	47 (90,4 %)	24 (92,3 %)	< 0,001
	> 75	303 (31,9 %)	256 (42,2 %)	14 (18,9 %)	5 (9,6 %)	2 (7,7 %)	
	kontinuální	72,0 (66,0–82,0)	74,0 (66,0–84,0)	71,0 (66,0–81,0)	68,0 (66,0–79,0)	71,0 (66,0–76,0)	
Doba sledování (měsíce)	kontinuální	17,0 (0,8–58,7)	30,3 (1,8–87,9)	46,7 (0,8–99,0)	6,9 (0,8–32,2)	22,7 (13,5–37,7)	< 0,001
WHO ECOG (N = 1 390)	0	102 (11,6 %)	49 (13,0 %)	4 (6,3 %)	8 (17,4 %)	5 (23,8 %)	0,003
	1	450 (51,0 %)	214 (56,9 %)	46 (71,9 %)	26 (56,5 %)	13 (61,9 %)	
	2	217 (24,6 %)	84 (22,3 %)	13 (20,3 %)	7 (15,2 %)	3 (14,3 %)	
	3	97 (11,0 %)	24 (6,4 %)	1 (1,6 %)	5 (10,9 %)	0 (0,0 %)	
	4	17 (1,9 %)	5 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
ISS (N = 1 372)	Stádium 1	164 (19,2 %)	117 (29,9 %)	19 (31,1 %)	14 (30,4 %)	6 (28,6 %)	< 0,001
	Stádium 2	277 (32,5 %)	145 (37,1 %)	26 (42,6 %)	9 (19,6 %)	9 (42,9 %)	
	Stádium 3	412 (48,3 %)	129 (33,0 %)	16 (26,2 %)	23 (50,0 %)	6 (28,6 %)	
Hemoglobin (g/l) (N = 1 437)	kontinuální	102,0 (76,0–138,0)	106,0 (80,0–142,0)	104,0 (81,9–131,0)	98,0 (74,0–141,0)	116,0 (87,4–139,0)	0,002
Trombocyty (10E9/l) (N = 1 433)	kontinuální	204,0 (87,0–352,0)	207,0 (85,4–366,0)	212,0 (107,0–355,0)	195,0 (71,0–333,0)	185,0 (69,3–291,0)	0,588
Kalcium total (mmol/l) (N = 1 433)	kontinuální	2,3 (2,0–3,0)	2,3 (2,0–2,8)	2,3 (2,0–2,8)	2,3 (2,1–3,5)	2,3 (2,1–2,8)	0,181
Albumin (g/l) (N = 1 416)	kontinuální	36,2 (23,6–46,1)	38,0 (26,0–47,8)	37,6 (27,6–45,0)	34,8 (19,2–47,3)	38,2 (32,6–45,0)	< 0,001
Kreatinin (umol/l) (N = 1 433)	kontinuální	112,0 (59,0–585,0)	93,5 (57,0–245,0)	85,0 (56,0–211,0)	104,0 (61,0–642,0)	91,0 (72,0–141,0)	< 0,001
Beta2 microglobulin (mg/l) (N = 1 343)	kontinuální	5,3 (2,2–24,1)	4,2 (2,1–14,0)	3,6 (2,1–19,8)	5,3 (1,7–49,4)	3,8 (2,4–9,0)	< 0,001
LDH (ukat/l) (N = 1 342)	kontinuální	3,2 (1,9–6,2)	3,1 (1,8–5,5)	3,3 (1,8–5,7)	3,2 (1,6–5,8)	3,4 (2,1–6,3)	0,183
CRP (mg/l) (N = 1 396)	kontinuální	4,7 (0,6–61,0)	3,4 (0,2–47,6)	2,9 (0,7–33,5)	7,2 (0,4–65,1)	2,6 (0,5–19,2)	0,002
MIG vantita (g/l) (N = 1 593)	kontinuální	25,1 (0,0–66,7)	29,3 (0,0–67,1)	35,9 (8,7–65,6)	20,1 (1,1–71,1)	26,6 (1,8–52,2)	< 0,001
MIG typ (N = 1 443)	IgG	509 (56,2 %)	249 (61,5 %)	57 (87,7 %)	33 (70,2 %)	14 (66,7 %)	< 0,001
	IgA	174 (19,2 %)	100 (24,7 %)	6 (9,2 %)	8 (17,0 %)	4 (19,0 %)	
	Pouze LC	175 (19,3 %)	34 (8,4 %)	2 (3,1 %)	5 (10,6 %)	2 (9,5 %)	
	Jiné	47 (5,2 %)	22 (5,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,1 %)	1 (4,8 %)	
Typ lehkého řetězce (N = 1 425)	kappa	523 (58,4 %)	255 (64,4 %)	38 (58,5 %)	33 (70,2 %)	14 (66,7 %)	0,224
	lambda	359 (40,1 %)	138 (34,8 %)	27 (41,5 %)	14 (29,8 %)	7 (33,3 %)	
	biklonální	14 (1,6 %)	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Osteolytické léze: RTG (N = 1 439)	Negativní	161 (17,8 %)	66 (16,4 %)	7 (10,8 %)	4 (8,5 %)	0 (0,0 %)	0,031
	1–2 léze	467 (51,7 %)	195 (48,5 %)	39 (60,0 %)	27 (57,4 %)	15 (71,4 %)	
	>2 léze	276 (30,5 %)	141 (35,1 %)	19 (29,2 %)	16 (34,0 %)	6 (28,6 %)	
Osteolytické léze: RTG (N = 1 429)	Ne	829 (92,0 %)	365 (91,7 %)	60 (93,8 %)	44 (95,7 %)	20 (100,0 %)	0,337
	Ano	72 (8,0 %)	33 (8,3 %)	4 (6,3 %)	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	
Cytologie kostní dřene (% PC) (N = 1 331)	kontinuální	21,2 (0,4–72,0)	21,5 (0,4–72,0)	21,8 (2,8–54,0)	21,5 (0,0–56,8)	11,2 (0,8–66,2)	0,621
ASCT	Ano	47 (5,0 %)	35 (5,8 %)	0 (0,0 %)	12 (23,1 %)	0 (0,0 %)	< 0,001

¹ Popis jako N (%) pro kategoriální proměnné a medián (5.-95. percentil) pro kontinuální.

² P-hodnota ML Chi-square testu pro kategoriální proměnné a Kruskal-Wallisova testu pro kontinuální.

Tab 6.7 Základní charakteristiky podle provedení ASCT

Základní charakteristiky (N = 1 708) ¹		ASCT: ne (N = 1 614)	ASCT: ano (N = 94)	p ²
Pohlaví	ženy	814 (50,4 %)	40 (42,6 %)	0,137
	muži	800 (49,6 %)	54 (57,4 %)	
Věk (roky)	66–75	1038 (64,3 %)	90 (95,7 %)	< 0,001
	> 75	576 (35,7 %)	4 (4,3 %)	
	kontinuální	73,0 (66,0–83,0)	67,0 (66,0–72,0)	
Doba sledování (měsíce)	kontinuální	22,0 (1,0–77,6)	21,5 (2,9–62,3)	0,645
WHO ECOG (N = 1 390)	0	138 (10,6 %)	30 (36,1 %)	< 0,001
	1	708 (54,2 %)	41 (49,4 %)	
	2	316 (24,2 %)	8 (9,6 %)	
	3	125 (9,6 %)	2 (2,4 %)	
	4	20 (1,5 %)	2 (2,4 %)	
ISS (N = 1 372)	Stádium 1	294 (22,7 %)	26 (33,3 %)	0,016
	Stádium 2	436 (33,7 %)	30 (38,5 %)	
	Stádium 3	564 (43,6 %)	22 (28,2 %)	
Hemoglobin (g/l) (N = 1 437)	kontinuální	104,0 (77,0–139,0)	107,0 (79,0–148,0)	0,173
Trombocyty (10E9/l) (N = 1 433)	kontinuální	204,0 (85,5–355,0)	213,0 (119,0–315,0)	0,296
Kalcium total (mmol/l) (N = 1 433)	kontinuální	2,3 (2,0–2,9)	2,4 (2,1–3,1)	0,019
Albumin (g/l) (N = 1 416)	kontinuální	36,8 (23,9–46,6)	37,0 (25,4–47,3)	0,192
Kreatinin (umol/l) (N = 1 433)	kontinuální	101,0 (58,0–506,0)	90,0 (61,0–540,0)	0,028
Beta2 microglobulin (mg/l) (N = 1 343)	kontinuální	4,8 (2,1–22,4)	4,0 (1,7–18,4)	0,003
LDH (ukat/l) (N = 1 342)	kontinuální	3,2 (1,8–5,9)	3,0 (2,0–4,9)	0,145
CRP (mg/l) (N = 1 396)	kontinuální	4,0 (0,5–60,0)	4,3 (0,6–50,4)	0,684
MIG kvantita (g/l) (N = 1 593)	kontinuální	26,8 (0,0–66,7)	31,1 (0,0–70,0)	0,084
MIG typ (N = 1 443)	IgG	818 (60,2 %)	44 (52,4 %)	0,409
	IgA	269 (19,8 %)	23 (27,4 %)	
	Pouze LC	205 (15,1 %)	13 (15,5 %)	
	jiné	67 (4,9 %)	4 (4,8 %)	
Typ lehkého řetězce (N = 1 425)	kappa	812 (60,5 %)	51 (61,4 %)	0,615
	lambda	515 (38,4 %)	30 (36,1 %)	
	biklonální	15 (1,1 %)	2 (2,4 %)	
Osteolytické léze: RTG (N = 1 439)	Negativní	224 (16,5 %)	14 (16,7 %)	0,067
	1–2 léze	709 (52,3 %)	34 (40,5 %)	
	>2 léze	422 (31,1 %)	36 (42,9 %)	
Osteolytické léze: RTG (N = 1 429)	Ne	1239 (92,1 %)	79 (95,2 %)	0,270
	Ano	107 (7,9 %)	4 (4,8 %)	
Cytologie kostní dřene (% PC) (N = 1 331)	kontinuální	21,2 (0,6–70,0)	21,0 (0,0–82,5)	0,912
Indukční režim	Bortezomib	902 (55,9 %)	47 (50,0 %)	< 0,001
	Thalidomid	572 (35,4 %)	35 (37,2 %)	
	Lenalidomid	74 (4,6 %)	0 (0,0 %)	
	Bortezomib + Thal,	40 (2,5 %)	12 (12,8 %)	
	Jiné nové léky	26 (1,6 %)	0 (0,0 %)	

¹ Popis jako N (%) pro kategoriální proměnné a medián (5.-95. percentil) pro kontinuální.² P-hodnota ML Chi-square testu pro kategoriální proměnné a Kruskal-Wallisova testu pro kontinuální.

Tab 6.8 Léčebné intervaly (OS, TTP a PFS) u všech nemocných – detailní přehled

	OS	TTP	PFS
N celkem	1 708	1 708	1 708
N událostí	820	914	1 103
Medián (95 % CI) (měsíce)	40,5 (37,3–43,8)	18,8 (17,5–20,1)	16,0 (14,8–17,1)
N v riziku			
12 měsíců	1 143	802	802
24 měsíců	793	353	353
36 měsíců	522	174	174
60 měsíců	178	43	43
Pravděpodobnost (95 % CI) (%)			
12 měsíců	79,7 (77,6–81,6)	67,6 (65,0–70,0)	60,8 (58,2–63,2)
24 měsíců	67,6 (65,1–69,9)	38,7 (35,8–41,5)	33,3 (30,7–35,9)
36 měsíců	54,2 (51,4–56,9)	25,9 (23,1–28,8)	21,1 (18,7–23,6)
60 měsíců	34,3 (31,1–37,5)	15,3 (12,5–18,3)	10,8 (8,6–13,2)

Tab 6.9 Celkové přežití podle indukčního režimu – detailní přehled

OS	Indukční léčba				
	Bortezomib	Thalidomid	Lenalidomid	Bortezomib + Thal	Jiné nové
N celkem	949	607	74	52	26
N událostí	395	372	43	6	4
Medián (95 % CI) (měsíce)	39,9 (35,7–44,2)	39,7 (34,7–44,7)	53,2 (42,8–63,7)	32,2 (26,6–37,8)	nedosažen
N v riziku					
12 měsíců	565	474	63	16	25
24 měsíců	358	359	58	7	11
36 měsíců	214	254	50	2	2
60 měsíců	41	125	12	0	0
Pravděpodobnost (95 % CI) (%)					
12 měsíců	76,2 (73,2–78,9)	82,4 (79,1–85,2)	85,1 (74,8–91,5)	95,7 (83,7–98,9)	96,2 (75,7–99,5)
24 měsíců	64,8 (61,2–68,1)	68,4 (64,4–72,1)	78,4 (67,2–86,2)	83,3 (57,5–94,1)	91,4 (69,3–97,8)
36 měsíců	53,0 (49,0–56,9)	53,6 (49,3–57,7)	67,6 (55,6–76,9)	41,6 (6,4–75,6)	72,7 (39,0–89,8)
60 měsíců	32,0 (26,6–37,5)	34,8 (30,4–39,1)	41,2 (28,0–54,0)	–	–
HR (95 % CI)	reference	0,92 (0,79–1,06)	0,72 (0,53–0,99)	0,51 (0,23–1,15)	0,36 (0,14–0,97)
p		0,231	0,044	0,106	0,044

Tab 6.10 Doba do progresu podle indukčního režimu – detailní přehled

TTP	Indukční léčba				
	Bortezomib	Thalidomid	Lenalidomid	Bortezomib + Thal	Jiné nové
N celkem	949	607	74	52	26
N událostí	458	381	56	9	10
Medián (95 % CI)	18,1 (15,9–20,2)	19,1 (17,3–21,0)	16,3 (11,7–20,9)	21,7 (14,9–28,5)	nedosažen
N v riziku					
12 měsíců	392	332	44	12	22
24 měsíců	165	157	23	3	5
36 měsíců	73	86	14	0	1
60 měsíců	10	31	2	0	0
Pravděpodobnost (%) (95 % CI)					
12 měsíců	64,7 (61,0–68,1)	69,9 (65,6–73,7)	67,2 (54,5–77,1)	83,0 (57,5–93,9)	88,0 (67,3–96,0)
24 měsíců	38,9 (34,9–42,9)	38,0 (33,5–42,4)	36,3 (24,9–47,9)	49,5 (21,0–72,9)	54,7 (31,4–73,1)
36 měsíců	26,7 (22,6–31,0)	25,0 (21,0–29,3)	22,1 (12,9–32,9)	–	54,7 (31,4–73,1)
60 měsíců	15,9 (11,5–21,0)	14,8 (11,2–18,9)	13,4 (5,1–25,7)	–	–
HR (95 % CI)	reference	0,97 (0,85–1,12)	1,06 (0,80–1,40)	0,60 (0,31–1,17)	0,53 (0,28–0,99)
p		0,695	0,687	0,132	0,045

Tab 6.11 Přežití bez progresu podle indukčního režimu – detailní přehled

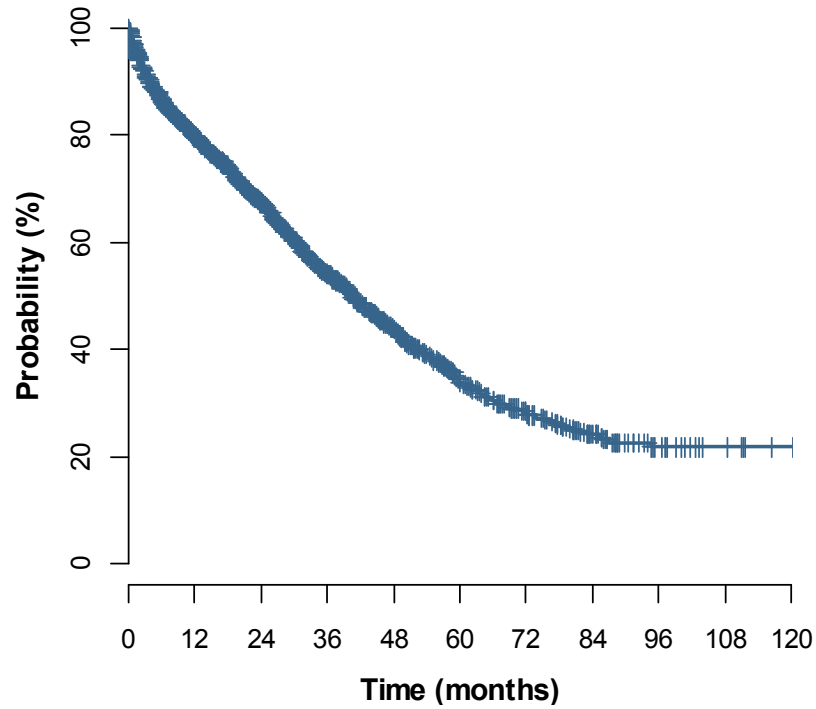
PFS	Indukční léčba				
	Bortezomib	Thalidomid	Lenalidomid	Bortezomib + Thal	Jiné nové
N celkem	949	607	74	52	26
N událostí	572	446	63	11	11
Medián (95 % CI)	14,7 (13,1–16,3)	17,2 (15,5–19,0)	14,9 (11,5–18,4)	21,7 (14,8–28,5)	nedosažen
N v riziku					
12 měsíců	392	332	44	12	22
24 měsíců	165	157	23	3	5
36 měsíců	73	86	14	0	1
60 měsíců	10	31	2	0	0
Pravděpodobnost (%) (95 % CI)					
12 měsíců	56,8 (53,2–60,1)	64,3 (60,1–68,2)	62,3 (50,0–72,4)	79,2 (55,9–91,1)	84,6 (64,0–93,9)
24 měsíců	32,3 (28,8–36,0)	33,7 (29,6–37,9)	32,6 (22,0–43,5)	47,2 (20,3–70,3)	52,6 (30,1–70,9)
36 měsíců	21,4 (18,0–25,1)	20,5 (17,0–24,2)	19,8 (11,5–29,8)	–	52,6 (30,1–70,9)
60 měsíců	9,7 (6,4–14,0)	11,2 (8,2–14,5)	10,3 (3,7–20,9)	–	–
HR (95 % CI)	reference	0,92 (0,81–1,04)	0,97 (0,75–1,26)	0,57 (0,31–1,03)	0,48 (0,26–0,87)
p		0,196	0,819	0,062	0,015

Tab 6.12 OS, TTP a PFS podle provedení ASCT

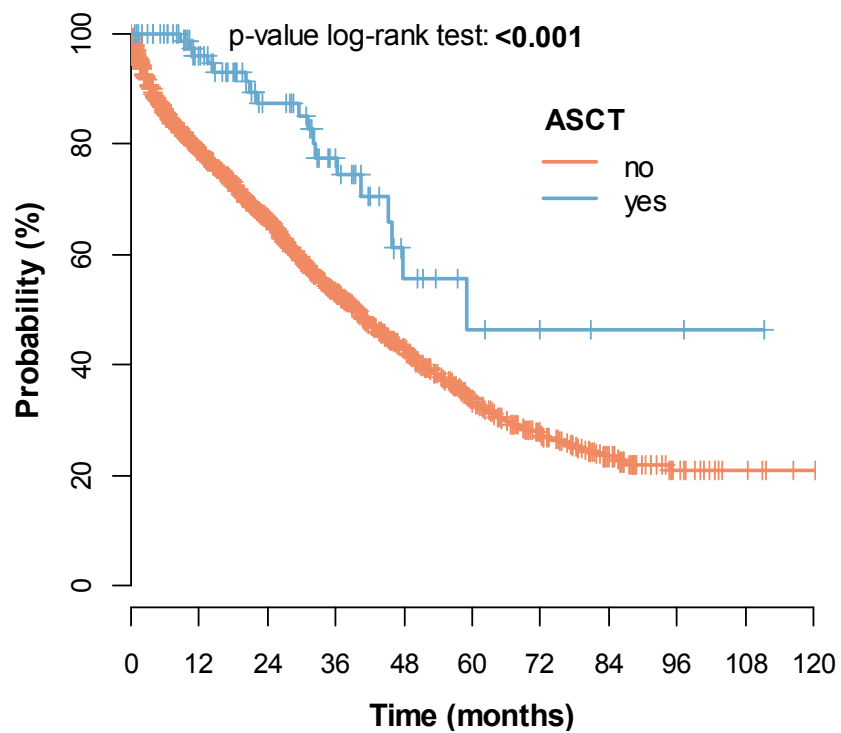
ASCT	OS		TTP		PFS	
	ne	ane	ne	ane	ne	ane
N celkem	1 614	94	1 614	94	1 614	94
N událostí	802	18	887	27	1073	30
Medián (95 % CI) (měsíce)	39,7 (36,5–42,9)	58,9 (–)	17,9 (16,6–19,3)	37,7 (26,0–49,3)	15,1 (14,0–16,2)	35,6 (24,1–47,1)
N v riziku						
12 měsíců	1076	67	744	58	744	58
24 měsíců	751	42	324	29	324	29
36 měsíců	496	26	159	15	159	15
60 měsíců	173	5	41	2	41	2
Pravděpodobnost (95 % CI) (%)						
12 měsíců	78,7 (76,6–80,7)	96,0 (88,2–98,7)	66,1 (63,4–68,6)	92,9 (83,8–97,0)	59,1 (56,5–61,7)	90,1 (80,4–95,2)
24 měsíců	66,5 (63,9–68,9)	87,3 (76,0–93,5)	36,8 (33,9–39,7)	73,4 (58,5–83,6)	31,5 (28,9–34,1)	69,9 (55,4–80,4)
36 měsíců	53,0 (50,2–55,8)	77,5 (63,0–86,9)	24,6 (21,8–27,4)	51,1 (34,6–65,4)	19,8 (17,4–22,2)	48,6 (32,9–62,6)
60 měsíců	33,6 (30,4–36,9)	46,3 (23,2–66,6)	14,7 (11,9–17,6)	22,8 (5,5–47,0)	10,1 (8,0–12,5)	21,7 (5,3–45,1)
HR (95 % CI)	reference	0,40 (0,25–0,64)	reference	0,39 (0,26–0,57)	reference	0,36 (0,25–0,52)
p		< 0,001		< 0,001		< 0,001

Obrázek 6.1 OS u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B)

(A) OS – všichni nemocní

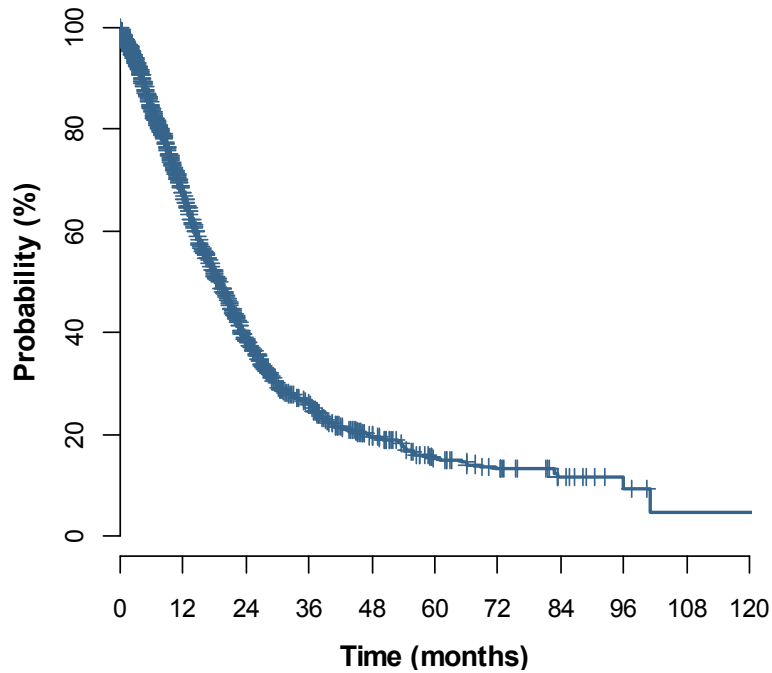


(B) OS u ASCT proti ostatním

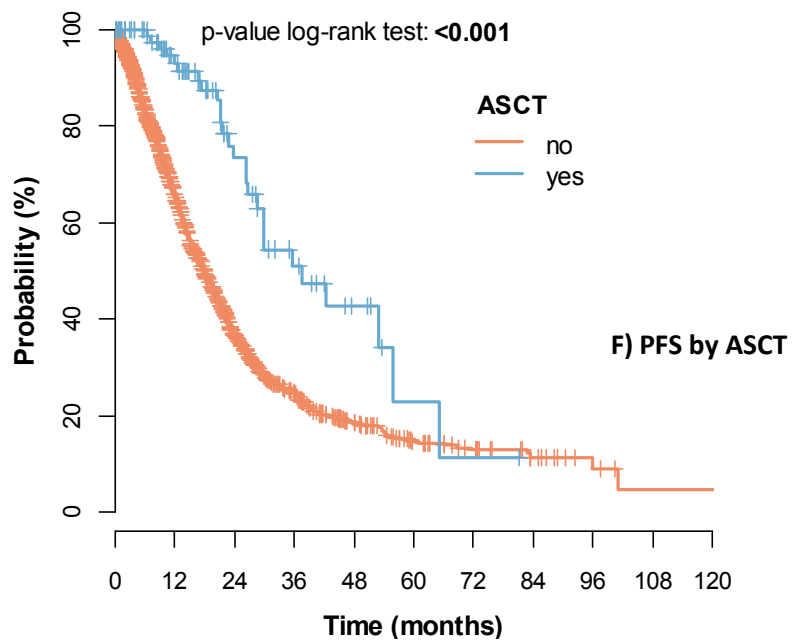


Obrázek 6.2 TTP u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B)

(A) TTP – všichni nemocní

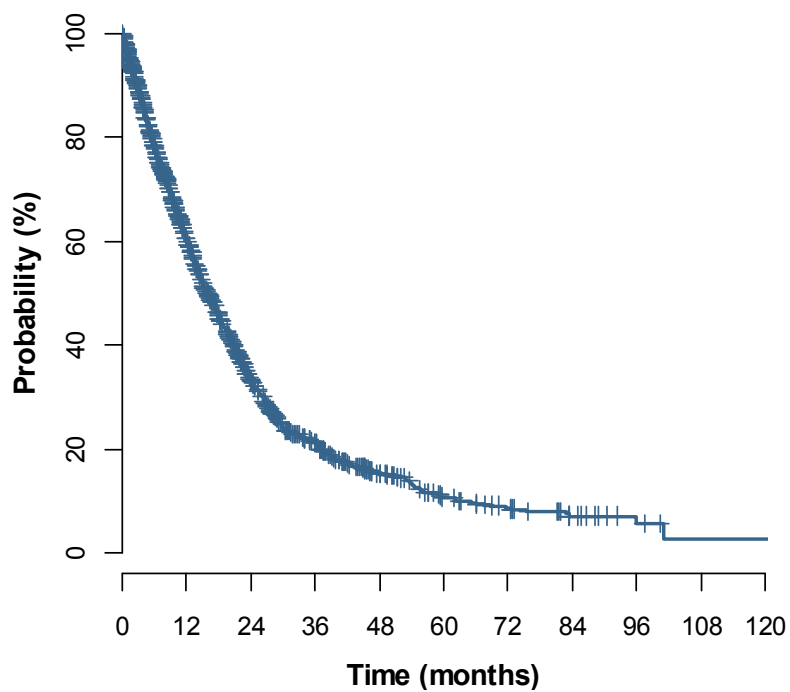


(B) TTP u ASCT proti ostatním

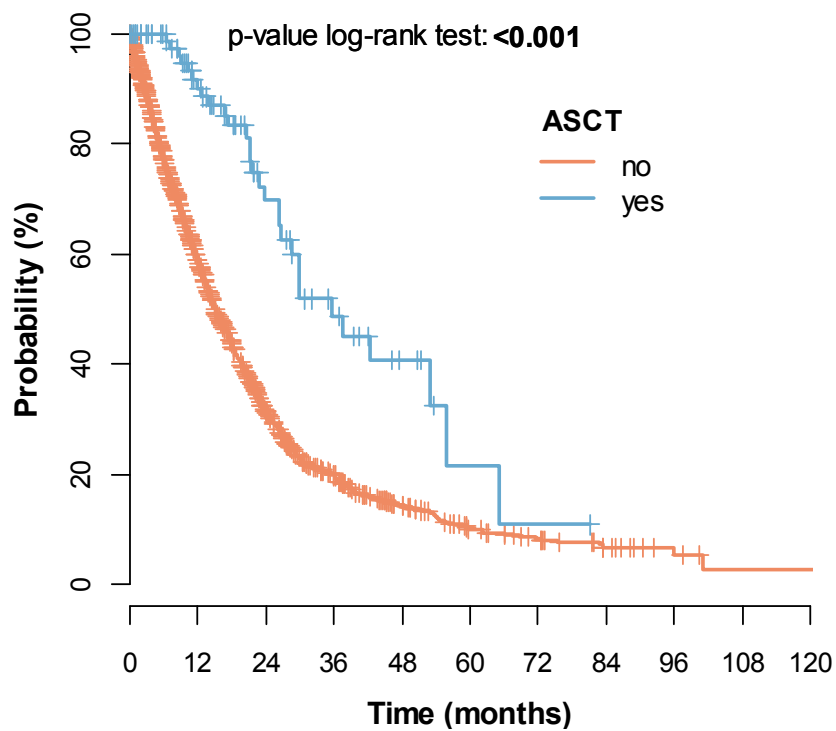


Obrázek 6.3 PFS u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B)

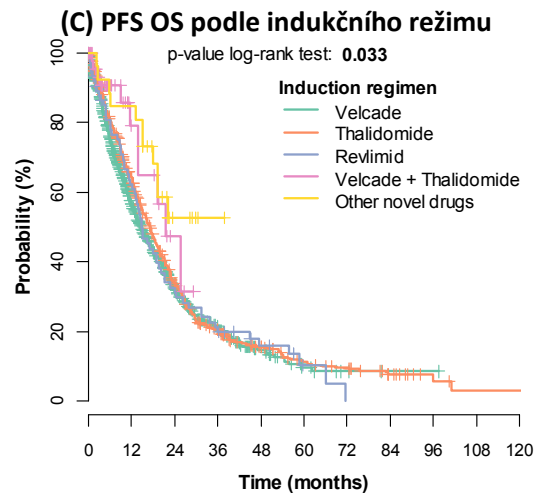
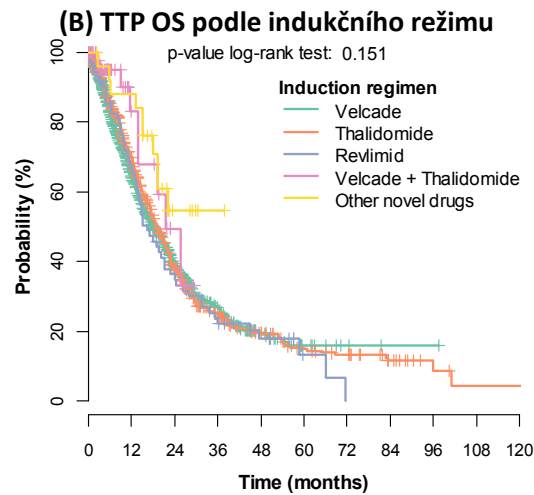
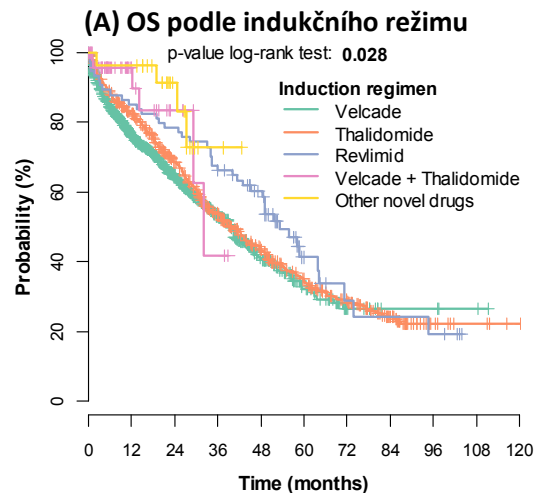
(A) PFS – všichni nemocní



(B) PFS u ASCT proti ostatním



Obrázek 6.4 OS (A), TTP (B) a PFS (C) podle použitého indukčního režimu



6.3 Výsledky analýzy léčebné odpovědi

Léčebná odpověď je zásadním prediktorem přežití nemocných. Celkově bylo dosaženo léčebné odpovědi (PR nebo lepší) u 834 pacientů z celkově 1207 vyhodnotitelných (69,1 %). Kompletní remise (zahrnuje CR i sCR) bylo dosaženo jen u 121 nemocných (10,0 %). Výsledky celkové léčebné odezvy jsou uvedeny v Tab 6.13.

Celkové léčebné odezvy (PR nebo lepší) bylo dosaženo u 443 pacientů (68,9 %) léčených bortezomibem, u 305 (67,8 %) léčených Thalidomidem, u 44 (66,7 %) léčených lenalidomidem a u 23 (88,5 %) léčených kombinací bortezomibu a thalidomidu. Kompletní remise (zahrnuje CR i sCR) bylo dosaženo u 71 nemocných (11,0 %) léčených bortezomibem, 41 (9,1 %) léčených lenalidomidem, 2 (3,0 %) léčených lenalidomidem a u 5 (19,2 %) léčených kombinací bortezomibu a thalidomidu. Detaily jsou uvedeny v Tab 6.14.

Podle dosažené léčebné odpovědi lze vysledovat rozdíly v přežití jednotlivých podskupin nemocných. Medián OS u pacientů, kteří dosáhli CR (95% CI) je 79,8 měsíců (64,4–95,2), u pacientů s VGPR 52,0 měsíce (44,2–59,9), PR 50,5 měsíců (43,0–57,9), MR 48,7 měsíců (26,6–70,8), při SD 31,9 měsíce (27,6–36,2) a u PD 16,3 měsíců (12,5–20,1). Medián PFS u pacientů, kteří dosáhli CR (95% CI) je 38,5 měsíců (33,9–43,1), u pacientů ve VGPR 23,2 měsíce (21,9–24,5), PR 18,0 měsíců (16,3–19,8), MR 6,9 měsíců (4,9–8,9), SD 5,2 měsíce (4,4–6,1) a u PD 6,4 měsíců (5,6–7,2). Pravděpodobnost 5letého přežití je při dosažení CR 59,6 % (46,5–70,5), VGPR 42,4 % (34,9–49,7), PR 42,8 % (36,3–49,2), MR 40,5 % (26,2–54,4), SD 26,1 % (14,2–39,7) a u PD 11,3 % (6,5–17,5). Použijeme-li jako referenční dosažení CR, pak všechny ostatní intervaly jsou statisticky významně kratší s progresivně narůstajícím HR (95% CI) 1,69 (1,17–2,45) pro VGPR, 1,91 (1,33–2,75) pro PR, 2,21 (1,40–3,50) pro MR, 2,86 (1,86–4,42) pro SD a 5,89 (4,07–8,52) pro PD.

Současně pro PFS platí stejně, že použijeme-li jako referenční dosažení CR, pak všechny ostatní intervaly jsou statisticky významně kratší s progresivně narůstajícím HR (95% CI) 1,73 (1,31–2,29) pro VGPR, 2,25 (1,71–2,96) pro PR, 4,94 (3,53–6,91) pro MR, 6,14 (4,40–8,58) pro SD a 12,35 (9,18–16,63) pro PD.

Stejná analogie platí i pro TTP a detailně jsou výsledky uvedeny Tab 6.15, Tab 6.16 a Tab 6.17. Graficky pak výsledky znázorňuje Obrázek 6.5. Fakticky stejná analogie platí i pro jednotlivé preparáty použité v rámci indukční terapie. Čím horší léčebná odpověď na použitý

preparát, tím horší je daný léčebný interval (týká se jak OS, tak PFS i TTP). Graficky situaci znázorňuje

Obrázek 6.6 a detaily jsou uvedeny v Tab 6.18 pro OS, Obrázek 6.7 a Tab 6.19 pro TTP a Obrázek 6.8 a v Tab 6.20 pro PFS.

Tab 6.13 Odpověď na 1. linii léčby

Léčebná odpověď	N (%)
Finální odpověď¹ (N = 1 207)	
sCR, CR	121 (10,0 %)
VGPR	345 (28,6 %)
PR	368 (30,5 %)
MR	83 (6,9 %)
SD	89 (7,4 %)
PG	201 (16,7 %)
ORR (PR nebo lepší)	834 (69,1 %)
CBR (MR nebo lepší)	917 (76,0 %)
Nejlepší odpověď² (N = 1 088)	
sCR, CR	122 (11,2 %)
VGPR	352 (32,4 %)
PR	501 (46,0 %)
MR	113 (10,4 %)

¹ U 119 pacientů chybí kvůli změně léčby

² Pouze u MR nebo lepší

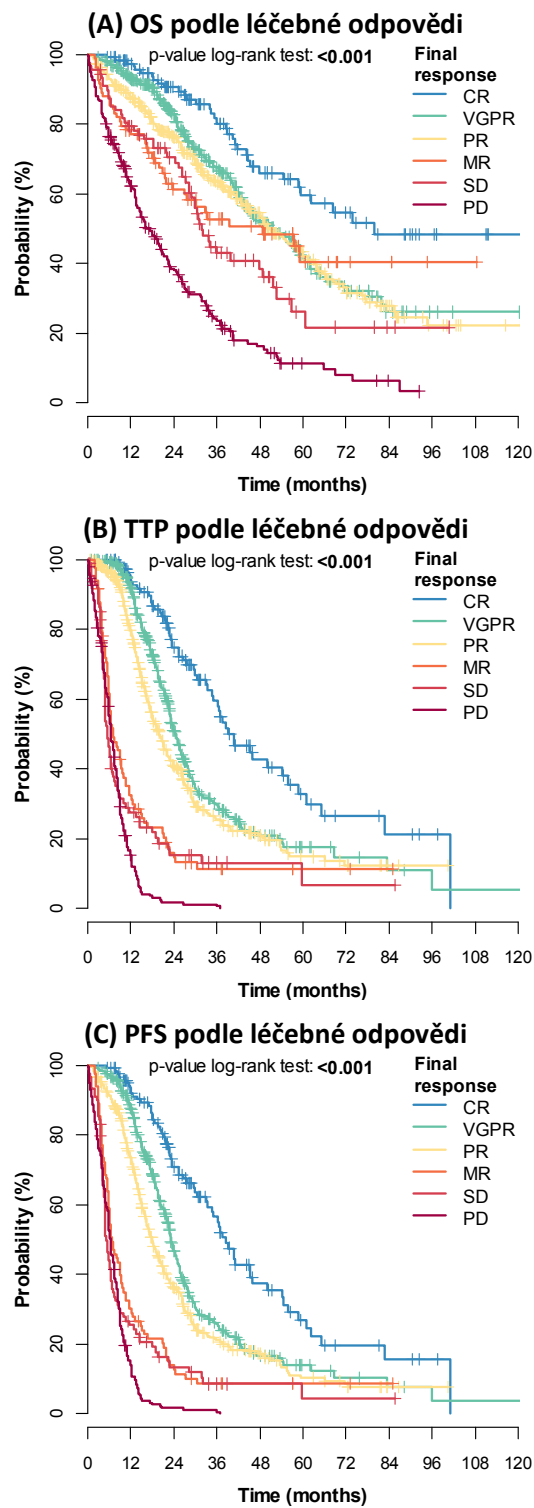
Tab 6.14 Odpověď na 1. linii léčby podle použitého léku

Léčebná odpověď	Bortezomib	Thalidomid	Lenalidomid	Bortezomib + Thalidomid	Jiné nové
Finální odpověď¹ (N = 1 207)	N = 643	N = 450	N = 66	N = 26	N = 22
sCR, CR	71 (11,0 %)	41 (9,1 %)	2 (3,0 %)	5 (19,2 %)	2 (9,1 %)
VGPR	212 (33,0 %)	108 (24,0 %)	8 (12,1 %)	8 (30,8 %)	9 (40,9 %)
PR	160 (24,9 %)	156 (34,7 %)	34 (51,5 %)	10 (38,5 %)	8 (36,4 %)
MR	51 (7,9 %)	26 (5,8 %)	6 (9,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
SD	47 (7,3 %)	37 (8,2 %)	4 (6,1 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
PG	102 (15,9 %)	82 (18,2 %)	12 (18,2 %)	2 (7,7 %)	3 (13,6 %)
ORR (PR nebo lepší)	443 (68,9 %)	305 (67,8 %)	44 (66,7 %)	23 (88,5 %)	19 (86,4 %)
CBR (MR nebo lepší)	494 (76,8 %)	331 (73,6 %)	50 (75,8 %)	23 (88,5 %)	19 (86,4 %)
Nejlepší odpověď² (N = 1 088)	N = 674	N = 303	N = 57	N = 34	N = 20
sCR, CR	73 (10,8 %)	27 (8,9 %)	14 (24,6 %)	4 (11,8 %)	4 (20,0 %)
VGPR	240 (35,6 %)	87 (28,7 %)	7 (12,3 %)	12 (35,3 %)	6 (30,0 %)
PR	286 (42,4 %)	156 (51,5 %)	31 (54,4 %)	18 (52,9 %)	10 (50,0 %)
MR	75 (11,1 %)	33 (10,9 %)	5 (8,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

¹ U 119 pacientů chybí kvůli změně léčby

² Pouze u MR nebo lepší

Obrázek 6.5 Léčebné intervaly podle léčebné odpovědi (A) OS, (B) TTP, (C) PFS



Tab 6.15 OS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled

OS	Finální odpověď					
	sCR, CR	VGPR	PR	MR	SD	PD
N celkem	121	345	368	83	89	201
N událostí	35	142	179	39	50	156
Medián (95 % CI) (měsíce)	79,8 (64,4–95,2)	52,0 (44,2–59,9)	50,5 (43,0–57,9)	48,7 (26,6–70,8)	31,9 (27,6–36,2)	16,3 (12,5–20,1)
N v riziku						
12 měsíců	106	299	298	62	66	113
24 měsíců	79	217	221	38	50	63
36 měsíců	58	144	155	28	24	34
60 měsíců	26	43	69	9	6	7
Pravděpodobnost (%) (95 % CI)						
12 měsíců	97,4 (92,2–99,2)	93,2 (89,9–95,4)	87,7 (83,8–90,7)	78,3 (67,8–85,7)	79,4 (69,3–86,5)	62,3 (55,0–68,7)
24 měsíců	90,6 (83,2–94,8)	82,7 (77,9–86,5)	76,1 (71,1–80,3)	61,4 (49,4–71,3)	70,3 (59,3–78,9)	38,6 (31,5–45,6)
36 měsíců	80,2 (70,2–87,2)	67,4 (61,3–72,7)	63,5 (57,8–68,7)	52,8 (40,4–63,7)	43,0 (31,2–54,2)	24,3 (18,0–31,0)
60 měsíců	59,6 (46,5–70,5)	42,4 (34,9–49,7)	42,8 (36,3–49,2)	40,5 (26,2–54,4)	26,1 (14,2–39,7)	11,3 (6,5–17,5)
HR (95 % CI)	reference	1,69 (1,17–2,45)	1,91 (1,33–2,75)	2,21 (1,40–3,50)	2,86 (1,86–4,42)	5,89 (4,07–8,52)
p		0,005	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001

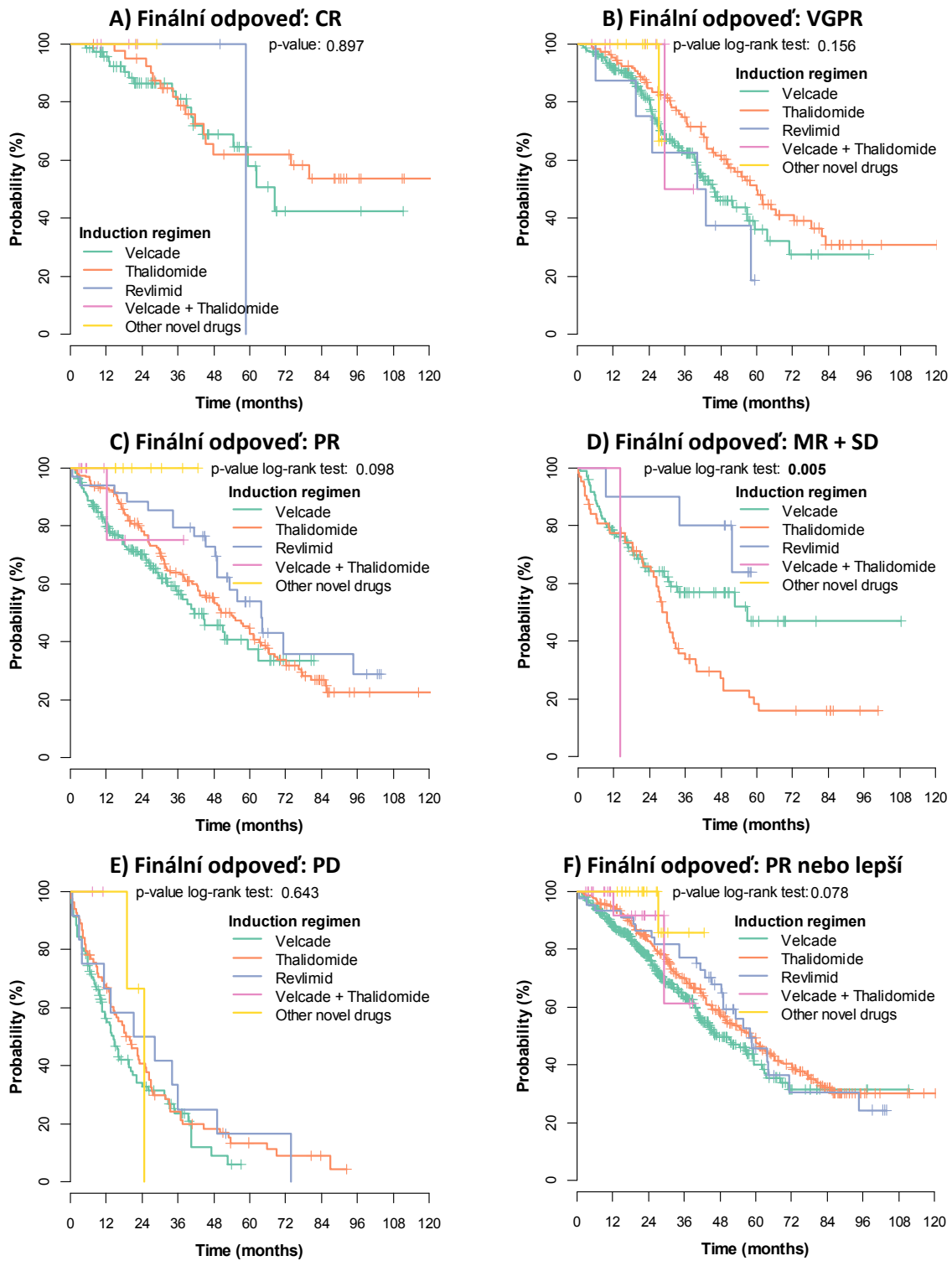
Tab 6.16 TTP podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled

TTP	Finální odpověď					
	sCR, CR	VGPR	PR	MR	SD	PD
N celkem	121	345	368	83	89	201
N událostí	54	202	230	69	70	188
Medián (95 % CI)	40,8 (32,4–49,2)	24,6 (22,9–26,3)	20,0 (17,8–22,2)	7,2 (4,9–9,5)	5,7 (4,8–6,5)	6,5 (5,7–7,4)
N v riziku						
12 měsíců	101	282	249	25	21	27
24 měsíců	63	121	107	11	9	3
36 měsíců	39	53	49	6	3	1
60 měsíců	11	10	14	2	1	0
Pravděpodobnost (%) (95 % CI)						
12 měsíců	94,6 (88,3–97,5)	92,2 (88,6–94,6)	79,8 (75,0–83,7)	32,4 (22,4–42,8)	27,6 (18,4–37,6)	15,4 (10,6–20,9)
24 měsíců	74,7 (64,8–82,2)	50,9 (44,8–56,7)	41,2 (35,5–46,8)	16,1 (8,8–25,2)	15,3 (8,1–24,6)	1,8 (0,5–4,7)
36 měsíců	59,5 (48,1–69,2)	29,7 (23,9–35,7)	25,6 (20,3–31,1)	11,3 (5,2–19,9)	13,1 (6,3–22,5)	0,6 (0,1–3,0)
60 měsíců	32,8 (20,9–45,3)	17,5 (12,0–24,0)	14,8 (9,9–20,6)	–	6,6 (0,9–21,0)	–
HR (95 % CI)	reference	1,75 (1,30–2,37)	2,21 (1,64–2,98)	5,45 (3,81–7,80)	6,64 (4,64–9,49)	14,74 (10,74–20,25)
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab 6.17 PFS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled

PFS	Finální odpověď					
	sCR, CR	VGPR	PR	MR	SD	PD
N celkem	121	345	368	83	89	201
N událostí	63	233	275	75	78	198
Medián (95 % CI)	38,5 (33,9–43,1)	23,2 (21,9–24,5)	18,0 (16,3–19,8)	6,9 (4,9–8,9)	5,2 (4,4–6,1)	6,4 (5,6–7,2)
N v riziku						
12 měsíců	101	282	249	25	21	27
24 měsíců	63	121	107	11	9	3
36 měsíců	39	53	49	6	3	1
60 měsíců	11	10	14	2	1	0
Pravděpodobnost (%) (95 % CI)						
12 měsíců	93,0 (86,4–96,4)	88,0 (84,0–91,1)	73,3 (68,4–77,6)	30,1 (20,7–40,1)	25,4 (16,8–34,9)	14,3 (9,9–19,6)
24 měsíců	70,8 (60,9–78,7)	46,6 (40,8–52,3)	36,4 (31,1–41,6)	13,9 (7,4–22,3)	13,4 (7,0–21,9)	1,6 (0,4–4,3)
36 měsíců	56,5 (45,4–66,1)	25,8 (20,6–31,3)	21,1 (16,6–26,0)	8,7 (3,8–16,1)	8,5 (3,5–16,5)	0,5 (0,1–2,7)
60 měsíců	27,0 (16,5–38,6)	14,0 (9,3–19,5)	10,3 (6,4–15,1)	–	4,3 (0,5–14,8)	–
HR (95 % CI)	reference	1,73 (1,31–2,29)	2,25 (1,71–2,96)	4,94 (3,53–6,91)	6,14 (4,40–8,58)	12,35 (9,18–16,63)
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

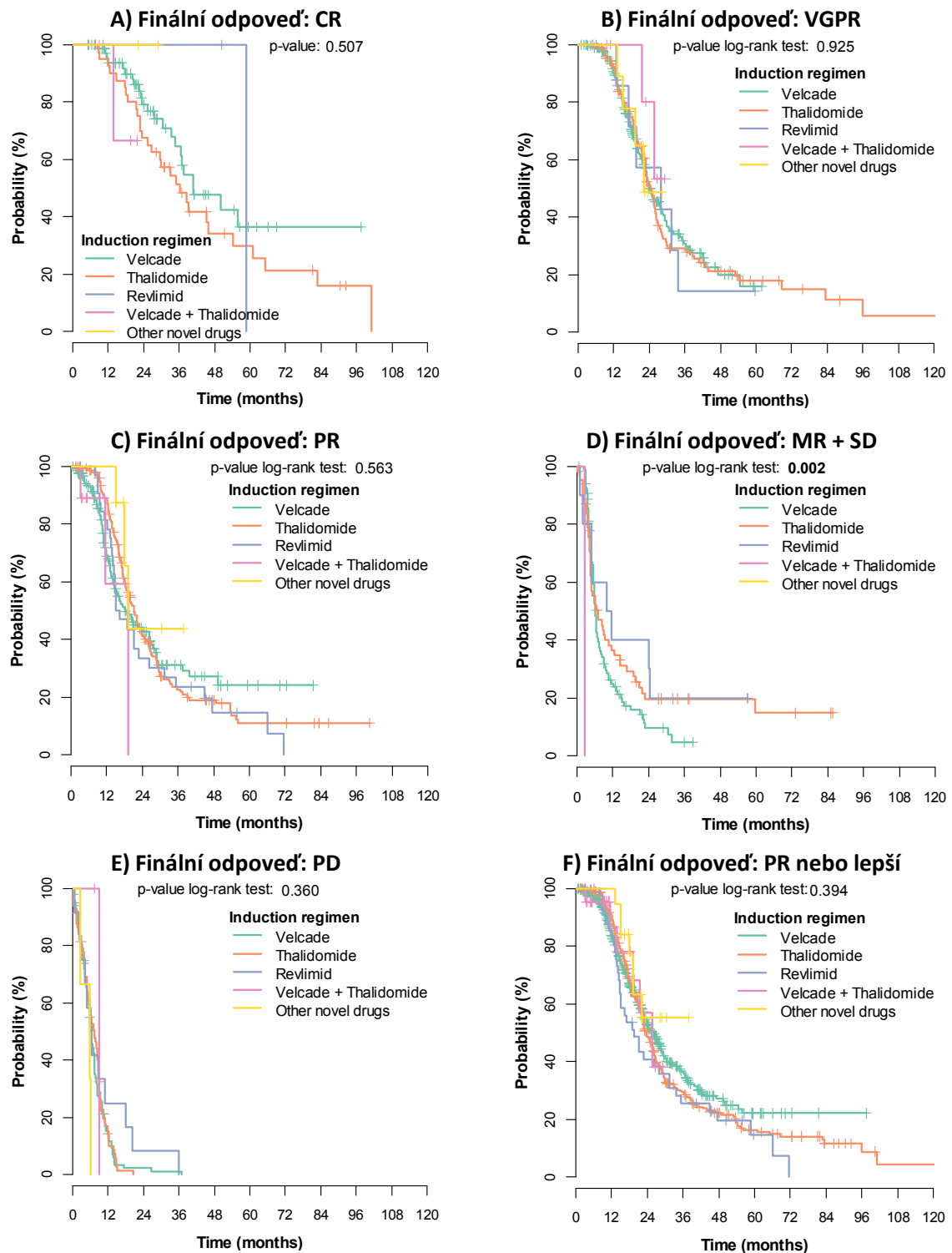
Obrázek 6.6 OS podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie



Tab 6.18 OS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky

OS Finální odpověď	Indukční režim	N	Medián (95 % CI)	N v riziku	Odhad ve 24 měsících
					Pravděpodobnost (%) (95 % CI)
sCR, CR	Bortezomib	71	68,3 (55,4–81,2)	39	86,5 (74,7–93,1)
	Thalidomid	41	124,4 (–)	37	95,0 (81,5–98,7)
	Lenalidomid	2	58,8 (–)	1	100,0 (–)
	Bortezomib + Thal	5	Nedosažen	0	–
	Jiné nové	2	Nedosažen	1	100,0 (–)
VGPR	Bortezomib	212	45,8 (36,6–54,9)	120	80,7 (74,1–85,8)
	Thalidomid	108	60,0 (50,9–69,2)	83	84,6 (76,0–90,3)
	Lenalidomid	8	40,0 (15,0–65,0)	6	75,0 (31,5–93,1)
	Bortezomib + Thal	8	29,4 (–)	4	100,0 (–)
	Jiné nové	9	Nedosažen	4	100,0 (–)
PR	Bortezomib	160	41,3 (29,7–53,0)	74	70,2 (61,9–77,1)
	Thalidomid	156	54,1 (42,7–65,5)	111	78,1 (70,6–83,9)
	Lenalidomid	34	63,8 (49,7–78,0)	30	88,2 (71,6–95,4)
	Bortezomib + Thal	10	Nedosažen	2	75,0 (12,8–96,1)
	Jiné nové	8	Nedosažen	4	100,0 (–)
MR, SD	Bortezomib	98	56,7 (–)	41	64,1 (53,0–73,3)
	Thalidomid	63	29,9 (26,1–33,7)	38	65,8 (52,5–76,2)
	Lenalidomid	10	Nedosažen	9	90,0 (47,3–98,5)
	Bortezomib + Thal	1	14,3 (–)	0	–
	Jiné nové	0	–	0	–
PD	Bortezomib	102	14,5 (10,8–18,1)	26	34,1 (24,3–44,1)
	Thalidomid	82	20,0 (13,2–26,8)	30	40,6 (29,7–51,3)
	Lenalidomid	12	21,1 (0,0–46,3)	6	50,0 (20,9–73,6)
	Bortezomib + Thal	2	Nedosažen	0	–
	Jiné nové	3	24,6 (–)	1	66,7 (5,4–94,5)
PR nebo lepší	Bortezomib	443	47,0 (37,7–56,2)	233	77,9 (73,3–81,7)
	Thalidomid	305	57,9 (50,1–65,7)	231	82,7 (77,8–86,5)
	Lenalidomid	44	58,2 (46,7–69,7)	38	86,4 (72,1–93,6)
	Bortezomib + Thal	23	Nedosažen	6	91,7 (53,9–98,8)
	Jiné nové	19	Nedosažen	9	100,0 (–)

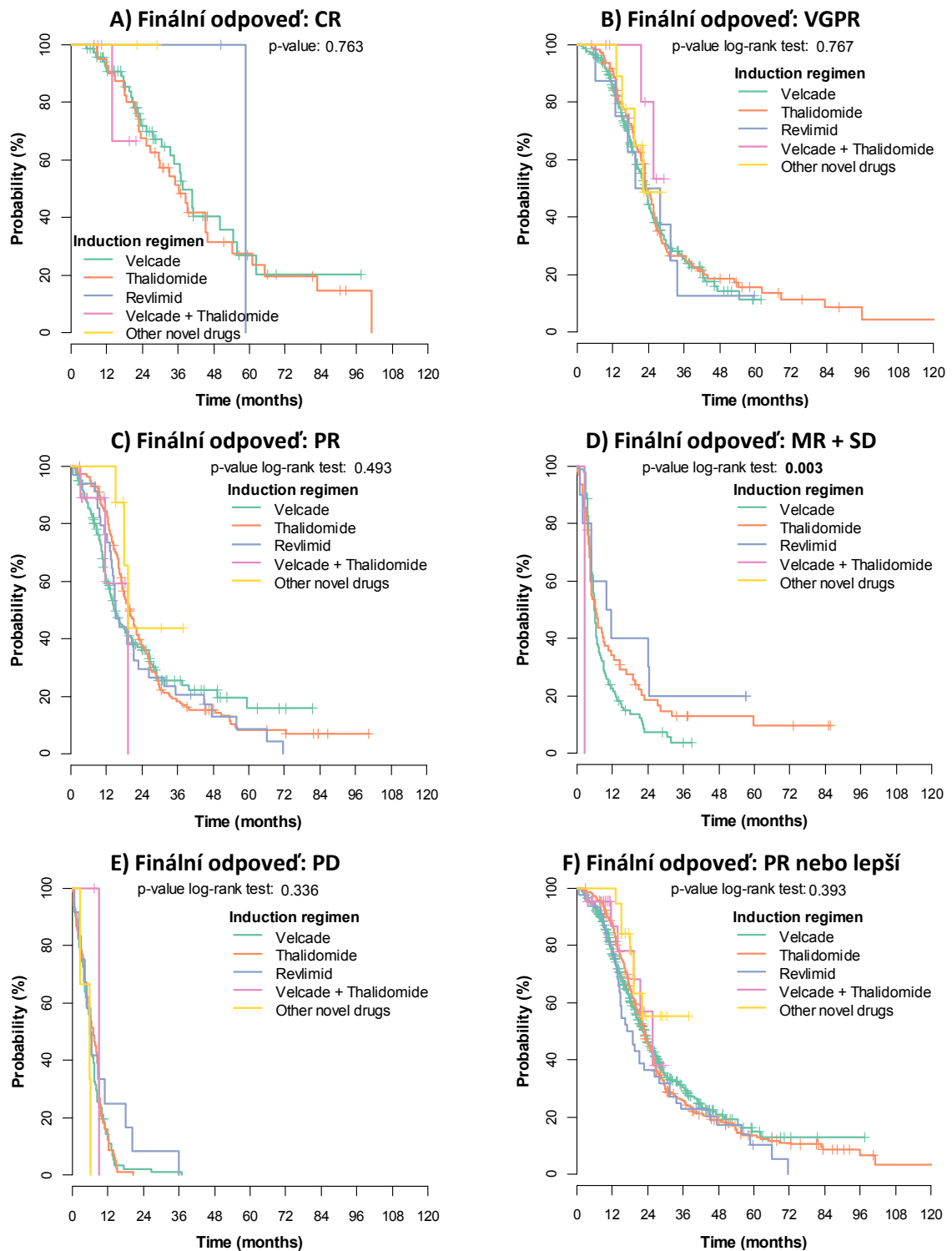
Obrázek 6.7 TTP podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie



Tab 6.19 TTP podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky

TTP Finální odpověď	Indukční léčba	N	Medián (95 % CI)	N v riziku	Odhad ve 24 měsících
					Pravděpodobnost (%) (95 % CI)
sCR, CR	Bortezomib	71	40,9 (26,8–55,1)	33	79,1 (65,2–88,0)
	Thalidomid	41	36,4 (26,7–46,1)	27	67,5 (50,7–79,7)
	Lenalidomid	2	58,9 (–)	2	100,0 (–)
	Bortezomib + Thal	5	Nedosažen	0	–
	Jiné nové	2	Nedosažen	1	100,0 (–)
VGPR	Bortezomib	212	24,5 (21,4–27,7)	66	50,1 (41,9–57,7)
	Thalidomid	108	24,6 (22,1–27,1)	47	51,1 (40,9–60,4)
	Lenalidomid	8	27,8 (7,0–48,7)	4	57,1 (17,2–83,7)
	Bortezomib + Thal	8	Nedosažen	3	80,0 (20,4–96,9)
	Jiné nové	9	22,1 (–)	1	48,6 (12,8–77,6)
PR	Bortezomib	160	18,4 (13,9–22,9)	42	43,9 (34,8–52,6)
	Thalidomid	156	21,4 (19,0–23,7)	53	41,5 (33,2–49,7)
	Lenalidomid	34	15,2 (9,5–20,8)	10	33,5 (17,9–49,9)
	Bortezomib + Thal	10	19,3 (–)	0	–
	Jiné nové	8	19,3 (16,7–22,0)	2	43,8 (6,0–78,5)
MR, SD	Bortezomib	98	6,2 (5,6–6,8)	6	9,6 (4,2–17,6)
	Thalidomid	63	7,1 (3,2–11,0)	10	19,7 (10,5–31,1)
	Lenalidomid	10	9,9 (0,0–20,2)	4	40,0 (12,3–67,0)
	Bortezomib + Thal	1	2,7 (–)	0	–
	Jiné nové	0	–	0	–
PD	Bortezomib	102	6,4 (5,5–7,4)	2	2,4 (0,5–7,4)
	Thalidomid	82	7,5 (5,7–9,3)	0	–
	Lenalidomid	12	6,2 (3,4–8,9)	1	8,3 (0,5–31,1)
	Bortezomib + Thal	2	9,1 (–)	0	–
	Jiné nové	3	5,7 (1,0–10,5)	0	–
PR nebo lepší	Bortezomib	443	26,2 (23,4–29,0)	141	52,9 (47,3–58,2)
	Thalidomid	305	23,7 (21,7–25,6)	127	48,7 (42,7–54,5)
	Lenalidomid	44	19,7 (13,7–25,7)	16	40,9 (25,8–55,4)
	Bortezomib + Thal	23	25,8 (17,9–33,6)	3	57,0 (23,5–80,3)
	Jiné nové	19	Nedosažen	4	55,3 (27,5–76,2)

Obrázek 6.8 PFS podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie



Tab 6.20 PFS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky

PFS Finální odpověď	Induction regimen	N	Medián (95 % CI)	N v riziku	Odhad ve 24 měsících
					Pravděpodobnost (%) (95 % CI)
sCR, CR	Bortezomib	71	37,7 (32,4–43,0)	33	72,0 (58,1–81,9)
	Thalidomid	41	36,4 (26,7–46,1)	27	67,5 (50,7–79,7)
	Lenalidomid	2	58,9 (–)	2	100,0 (–)
	Bortezomib + Thal	5	Nedosažen	0	–
	Jiné nové	2	Nedosažen	1	100,0 (–)
VGPR	Bortezomib	212	23,0 (21,0–25,0)	66	44,5 (36,8–51,9)
	Thalidomid	108	23,2 (21,2–25,2)	47	48,6 (38,6–57,8)
	Lenalidomid	8	19,7 (5,0–34,5)	4	50,0 (15,2–77,5)
	Bortezomib + Thal	8	Nedosažen	3	80,0 (20,4–96,9)
	Jiné nové	9	22,1 (–)	1	48,6 (12,8–77,6)
PR	Bortezomib	160	14,7 (11,7–17,7)	42	37,1 (29,1–45,2)
	Thalidomid	156	19,9 (17,3–22,5)	53	37,8 (30,0–45,5)
	Lenalidomid	34	15,0 (12,8–17,2)	10	29,4 (15,4–45,0)
	Bortezomib + Thal	10	19,3 (–)	0	–
	Jiné nové	8	19,3 (16,7–22,0)	2	43,8 (6,0–78,5)
MR, SD	Bortezomib	98	5,9 (5,3–6,6)	6	7,5 (3,2–14,2)
	Thalidomid	63	6,5 (4,0–8,9)	10	18,4 (9,8–29,2)
	Lenalidomid	10	9,9 (0,0–20,2)	4	40,0 (12,3–67,0)
	Bortezomib + Thal	1	2,7 (–)	0	–
	Jiné nové	0	–	0	–
PD	Bortezomib	102	5,8 (5,1–6,6)	2	2,2 (0,4–6,9)
	Thalidomid	82	7,0 (5,2–8,7)	0	–
	Lenalidomid	12	6,2 (3,4–8,9)	1	8,3 (0,5–31,1)
	Bortezomib + Thal	2	9,1 (–)	0	–
	Jiné nové	3	5,7 (1,0–10,5)	0	–
PR nebo lepší	Bortezomib	443	23,0 (20,9–25,1)	141	46,3 (41,1–51,4)
	Thalidomid	305	22,8 (21,2–24,4)	127	45,7 (39,9–51,3)
	Lenalidomid	44	17,2 (12,1–22,3)	16	36,4 (22,6–50,3)
	Bortezomib + Thal	23	25,8 (17,9–33,6)	3	57,0 (23,5–80,3)
	Jiné nové	19	Nedosažen	4	55,3 (27,5–76,2)

6.4 Důvody ukončení léčby a toxicita

Celkem 120 nemocných (7,8 %) zemřelo v průběhu indukční terapie MM. Dalších 96 nemocných (6,3 %) v průběhu léčby zprogredovalo. Jak je patrné z Tab 6.21, tak jen celkově 657 nemocných (55,9 %) ukončilo terapii z důvodu dostatečné léčebné odpovědi, nebo podle plánovaného léčebného protokolu. Tedy téměř polovina nemocných ukončila terapii dříve, z důvodu toxicity, progresu, úmrtí nebo nedostatečné léčebné odezvy. Z důvodu toxicity muselo dojít ke změně léčby až u 14 % nemocných, někteří pokračovali jiným režimem, jiní ukončili terapii definitivně. Nejvíce nemocných (n=87, 10,5 %) zemřelo v průběhu indukční terapie bortezomibem. Nejvíce toxicit bylo registrováno u pacientů léčených lenalidomidem (n=8, 11,1 %) s nutným konstatováním, že může jít o vliv malého souboru nemocných. Detaily jsou uvedeny v Tab 6.22.

Nejčastější popisovanou toxicitou byla obecně hematologická toxicita u většiny použitých režimů. Neutropenie byla nejzávažnější a nejčastější závažnou toxicitou, která se vyskytla celkem u 233 pacientů (17,5 %, grade 3 a vyšší). Závažným problémem byla také dříve zmíněná neuropatie, která se vyskytla u 497 (38,9 %) nemocných v nízkém stupni (1-2) a u 50 nemocných (3,9 %) ve stupni 3 a vyšším. Nutno si uvědomit, že neuropatie 3. stupně znamená těžké snížení sebeobsluhy pacienta. Přehled nejčastějších nežádoucích účinků terapie je uveden v Tab 6.23.

Je jasné, že na vysokém výskytu neuropatie se podílelo zejména použití bortezomibu a thalidomidu, které vedlo k neuropatii až u 50 % nemocných. Nezanedbatelný je také výskyt závažných infekčních komplikací, které provázely především terapii bortezomibem, kombinací bortezomibu a dalšími novými léky (17,0 %, 25,8 % a 28,6 %, vše grade 3 a vyšší). Lenalidomid byl díky svým vlastnostem nositelem nejvyššího výskytu neutropenie, která se ve stupni 3 a více vyskytuje u 39,7 % pacientů. Detailní přehled je uveden v Tab 6.24.

Tab 6.21 Důvody ukončení léčby – celkový přehled

Důvody ukončení (N = 1 533)	N (%)
Léčebná odpověď	495 (32,3 %)
Podle protokolu	162 (10,6 %)
Exitus	120 (7,8 %)
Změna ¹	119 (7,8 %)
Progrese	96 (6,3 %)
Toxicita	93 (6,1 %)
Nedostatečná odpověď	93 (6,1 %)
Jiné	74 (4,8 %)
Nespecifikované	281 (18,3 %)

¹ Zejména kvůli toxicitě

Tab 6.22 Důvody ukončení léčby dle použitého režimu

Důvody ukončení (N = 1 533)	Bortezomib (N = 825)	Thalidomid (N = 577)	Lenalidomid (N = 72)	Bortezomib + Thalidomid (N = 33)	Jiné nové (N = 26)
Léčebná odpověď	264 (32,0 %)	200 (34,7 %)	11 (15,3 %)	19 (57,6 %)	1 (3,8 %)
Podle protokolu	102 (12,4 %)	24 (4,2 %)	19 (26,4 %)	3 (9,1 %)	14 (53,8 %)
Exitus	87 (10,5 %)	26 (4,5 %)	6 (8,3 %)	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Změna ¹	56 (6,8 %)	57 (9,9 %)	3 (4,2 %)	3 (9,1 %)	0 (0,0 %)
Progrese	58 (7,0 %)	25 (4,3 %)	8 (11,1 %)	2 (6,1 %)	3 (11,5 %)
Toxicita	59 (7,2 %)	23 (4,0 %)	8 (11,1 %)	2 (6,1 %)	1 (3,8 %)
Nedostatečná odpověď	64 (7,8 %)	25 (4,3 %)	2 (2,8 %)	2 (6,1 %)	0 (0,0 %)
Jiné	52 (6,3 %)	18 (3,1 %)	3 (4,2 %)	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)
Nespecifikované	83 (10,1 %)	179 (31,0 %)	12 (16,7 %)	1 (3,0 %)	6 (23,1 %)
Toxicita/změna ¹	115 (13,9 %)	80 (13,9 %)	11 (15,3 %)	5 (15,2 %)	1 (3,8 %)

¹ Zejména kvůli toxicitě

Tab 6.23 Toxicita indukčního režimu

Nežádoucí události	grade 1–2	grade ≥ 3
Anémie (N = 1 274)	861 (67,6 %)	182 (14,3 %)
Únava (N = 1 281)	658 (51,4 %)	80 (6,2 %)
Trombocytopenie (N = 1 275)	578 (45,3 %)	138 (10,8 %)
Neutropenie (N = 1 274)	457 (35,9 %)	223 (17,5 %)
Infekce (N = 1 277)	444 (34,8 %)	187 (14,6 %)
Neuropatie (N = 1 277)	497 (38,9 %)	50 (3,9 %)
Nausea, zvracení (N = 1 271)	373 (29,3 %)	22 (1,7 %)
Zácpa (N = 1 276)	266 (20,8 %)	10 (0,8 %)
Anorexie (N = 1 270)	252 (19,8 %)	9 (0,7 %)
Průjem (N = 1 273)	190 (14,9 %)	26 (2,0 %)
Trombóza/Embolie (N = 1 269)	80 (6,3 %)	42 (3,3 %)

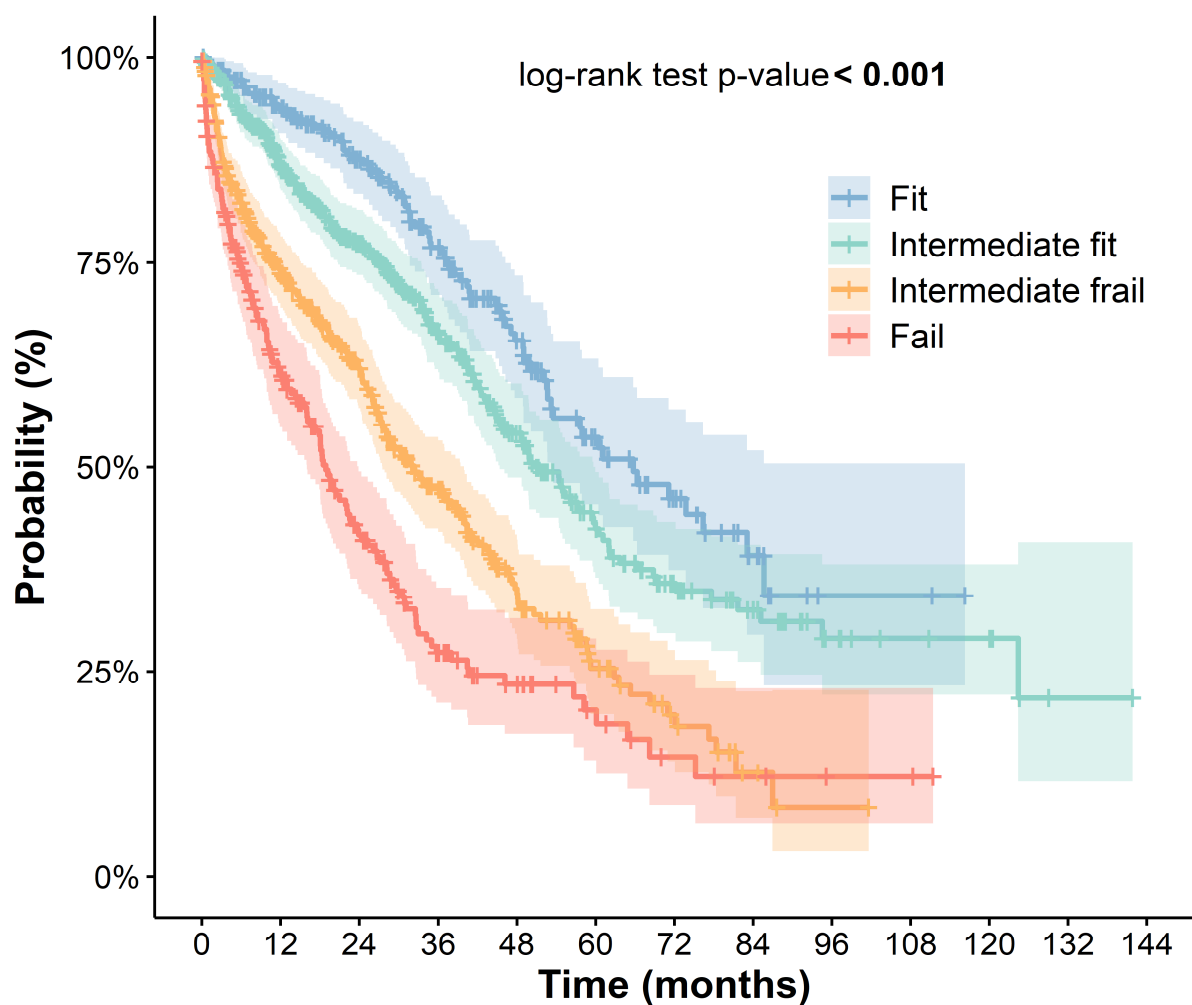
Tab 6.24 Toxicity režimu podle použitého léku

Nežádoucí událost	Bortezomib		Thalidomid		Lenalidomid		Bortezomib + Thalidomid		Jiné nové léky	
	stupeň 1–2	stupeň ≥ 3	stupeň 1–2	stupeň ≥ 3	stupeň 1–2	stupeň ≥ 3	stupeň 1–2	stupeň ≥ 3	stupeň 1–2	stupeň ≥ 3
Anémie	534 (67,4 %)	135 (17,0 %)	237 (64,4 %)	32 (8,7 %)	53 (84,1 %)	5 (7,9 %)	20 (66,7 %)	6 (20,0 %)	17 (81,0 %)	4 (19,0 %)
Únava	417 (52,5 %)	46 (5,8 %)	186 (50,0 %)	28 (7,5 %)	31 (50,0 %)	3 (4,8 %)	14 (43,8 %)	3 (9,4 %)	10 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Trombocytopenie	391 (49,3 %)	97 (12,2 %)	134 (36,4 %)	22 (6,0 %)	25 (39,7 %)	13 (20,6 %)	14 (46,7 %)	2 (6,7 %)	14 (66,7 %)	4 (19,0 %)
Neutropenie	273 (34,4 %)	129 (16,3 %)	142 (38,6 %)	60 (16,3 %)	19 (30,2 %)	25 (39,7 %)	11 (37,9 %)	3 (10,3 %)	12 (57,1 %)	6 (28,6 %)
Infekce	268 (33,8 %)	135 (17,0 %)	132 (35,7 %)	32 (8,6 %)	24 (39,3 %)	6 (9,8 %)	14 (45,2 %)	8 (25,8 %)	6 (28,6 %)	6 (28,6 %)
Neuropatie	284 (35,8 %)	37 (4,7 %)	185 (49,9 %)	13 (3,5 %)	8 (13,1 %)	0 (0,0 %)	18 (56,3 %)	0 (0,0 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Nausea, zvracení	258 (32,7 %)	15 (1,9 %)	85 (23,0 %)	4 (1,1 %)	16 (25,8 %)	1 (1,6 %)	9 (30,0 %)	1 (3,3 %)	5 (25,0 %)	1 (5,0 %)
Zácpa	137 (17,3 %)	1 (0,1 %)	106 (28,5 %)	6 (1,6 %)	11 (17,7 %)	3 (4,8 %)	10 (31,3 %)	0 (0,0 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Anorexie	176 (22,3 %)	8 (1,0 %)	54 (14,6 %)	0 (0,0 %)	15 (23,8 %)	1 (1,6 %)	6 (20,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)
Průjem	158 (20,0 %)	25 (3,2 %)	17 (4,6 %)	1 (0,3 %)	7 (11,3 %)	0 (0,0 %)	6 (19,4 %)	0 (0,0 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Trombóza/Embolie	38 (4,8 %)	26 (3,3 %)	40 (10,8 %)	11 (3,0 %)	0 (0,0 %)	3 (4,9 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)

6.5 Výsledky terapie podle publikovaného skóre CMG

Na základě předchozí multivariantní analýzy bylo publikováno skóre pro nemocné s MM ve vyšším věku, které dovede odhadnout celkové přežití těchto nemocných na základě 4 základních parametrů (věk nad 75 let, WHO ECOG PS nad 1, kreatinin nad 152 $\mu\text{mol/l}$ a mužské pohlaví) [58], přehledně Obrázek 6.9. Podíváme-li se na výsledky podle použitého preparátu je na první pohled zjevné, že o prognóze nemocných více než volba preparátu rozhoduje celkový stav nemocného (podrobně Tab 6.25).

Obrázek 6.9 OS nemocných v jednotlivých rizikových skupinách



Tab 6.25 OS pacientů podle rizikového skóre podle léku použitého v 1. Linii léčby

Skóre	Léčebná modalita v 1. linii	Medián OS (95% CI)	N v riziku / % přežití (95% CI) ve 2 letech
Fit (N = 255)	Bortezomib (N = 126)	Nedosažen	65 / 84,4 (75,6–90,2)
	Thalidomid (N = 96)	66,3 (43,1–89,6)	73 / 89,9 (81,5–94,6)
	Lenalidomid (N = 17)	71,1 (44,8–97,4)	15 / 88,2 (60,6–96,9)
	Bortezomib + Thalidomide (N = 8)	Nedosažen	1 / 100,0 (–)
	jiné nové léky (N = 6)	Nedosažen	3 / 100,0 (–)
	bez nových léků (N = 2)	49,0 (0,0–0,0)	2 / 100,0 (–)
Intermediate-fit (N = 514)	Bortezomib (N = 303)	46,1 (36,2–56,1)	126 / 75,4 (69,4–80,4)
	Thalidomid (N = 141)	56,2 (47,5–64,9)	93 / 78,2 (70,2–84,3)
	Lenalidomid (N = 29)	49,0 (9,7–88,2)	24 / 82,8 (63,4–92,4)
	Bortezomib + Thalidomide (N = 20)	Nedosažen	3 / 87,5 (38,7–98,1)
	jiné nové léky (N = 12)	Nedosažen	5 / 90,9 (50,8–98,7)
	bez nových léků (N = 9)	26,1 (0,0–57,2)	4 / 66,7 (19,5–90,4)
Intermediate-frail (N = 420)	Bortezomib (N = 288)	34,0 (24,7–43,4)	112 / 60,6 (54,0–66,5)
	Thalidomid (N = 87)	31,9 (22,8–40,9)	48 / 65,3 (53,9–74,4)
	Lenalidomid (N = 14)	33,2 (0,0–67,6)	8 / 57,1 (28,4–78,0)
	Bortezomib + Thalidomid (N = 15)	29,4 (7,6–51,1)	3 / 93,3 (61,3–99,0)
	jiné nové léky (N = 3)	27,2 (–)	2 / 100,0 (–)
	bez nových léků (N = 13)	16,8 (0,0–38,3)	4 / 48,4 (18,7–73,0)
Frail (N = 221)	Bortezomib (N = 163)	19,2 (14,9–23,5)	45 / 42,3 (33,7–50,7)
	Thalidomid (N = 46)	18,9 (13,0–24,7)	17 / 40,2 (26,0–54,1)
	Lenalidomid (N = 4)	6,1 (0,0–63,0)	2 / 50,0 (5,8–84,5)
	Bortezomib + Thalidomid (N = 3)	14,3 (–)	0 / –
	jiné nové léky (N = 0)	–	– / –
	bez nových léků (N = 5)	8,3 (6,9–9,7)	2 / 40,0 (5,2–75,3)
Celkem (N = 1 410)	Bortezomib (N = 880)	40,4 (36,1–44,7)	348 / 65,6 (62,0–69,0)
	Thalidomid (N = 370)	48,1 (41,0–55,2)	231 / 73,3 (68,3–77,6)
	Lenalidomid (N = 64)	53,2 (44,6–61,8)	49 / 76,6 (64,2–85,2)
	Bortezomib + Thalidomid (N = 46)	32,2 (26,6–37,8)	7 / 85,0 (57,7–95,3)
	jiné nové léky (N = 21)	Nedosažen	10 / 94,1 (65,0–99,2)
	bez nových léků (N = 29)	28,6 (7,6–49,6)	12 / 56,1 (34,5–73,1)

7 Diskuse

7.1 Léčebné strategie

Optimální léčebná strategie u starších nemocných s mnohočetným myelomem zůstává nevyřešeným problémem. Rozsáhlejší práce, které by popisovaly výsledky terapie starších nemocných s MM, v reálné praxi chybí a náš soubor nemocných představuje jeden z nejrozsáhlejších analyzovaných souborů pacientů běžného života. Na validitě dat přidává i fakt, že jen celkem 10 % pacientů v naší kohortě bylo léčeno v klinických studiích a tudíž naprostá většina nemocných představuje rutinní pacienty. Výsledky pacientů léčených v rámci běžné klinické praxe se značně odlišují od těch, na jejichž základě jsou nové léky registrovány. V našem souboru nemocných bylo dosaženo mediánu celkového přežití 40,5 měsíců a mediánu PFS 16,8 měsíců. Pro porovnání je možné uvést data z nedávné analýzy německého registru [117]. Tato práce si kladla za cíl analyzovat skupinu nemocných s MM léčených mimo klinické studie, ze kterých vybrali nemocné, kteří splňují obvyklá kritéria pro vstup do klinického hodnocení, a porovnat ji s kohortou pacientů, kteří tato kritéria nespĺňují. Všichni nemocní byli léčeni v rámci běžné praxe, přes 70 % z nich dostalo inhibitory proteazomu. Medián PFS byl pouze 16,2 měsíců u pacientů, kteří nesplní kritéria vstupu do studie a 27,3 měsíců u pacientů tato kritéria splňujících. Stejně tak byl pozorován významný rozdíl v celkovém přežití a v úmrtí po 1. a 2. linii léčby. Tato data zcela potvrzují naše pozorování, z něhož jasně vyplývá, že přestože v reálné praxi léčíme nemocné zatížené komorbiditami stejně jako ostatní, profit této léčby je u nich nižší.

Naše analýza představuje dosud největší samostatný analyzovaný soubor nemocných s myelomem nad 65 let, kteří zahájili 1. linii léčby. Srovnatelně robustní data nebyla dosud publikována. Švédská studie, která zahrnovala celkem 4904 nemocných nezmiňuje léčebné modality, ani výsledky jednotlivých režimů [118]. Jediná rozsáhlejší data u pacientů s MM léčených v běžné praxi poskytuje studie EMMOS, která byla publikována Mohtym v říjnu 2018 [119]. Zde se jednalo analýzu celkem 2358 nemocných s MM, ale v různých liniích terapie, z nichž 1583 bylo nevhodných k autologní transplantaci a pouze 897 bylo léčeno v 1. linii léčby. Navíc se jednalo o pacienty léčené nejen v Evropě, ale i v Africe a na blízkém východě, tedy v zemích s rozličnou etnickou a socioekonomickou strukturou. Přesto lze provést určité porovnání závěrů. Nejčastěji použitým režimem byl v primoléčbě bortezomib

samostatně (54,2 %), což zcela koresponduje se závěry naší studie (55,6 %, Tab 6.3). Je s podivem, že celkem 24,4 % pacientů v této studii nedostalo žádný nový lék do kombinace, zřejmě z důvodů zmíněných výše. Celkem pouze u 17,7 % pacientů byl použit thalidomid v 1. linii, což je méně než v naší kohortě, ale to je pravděpodobně dáno dobou stanovení diagnózy. Zatímco u nás bylo sledování prováděno od roku 2007 do roku 2016, kdy do r. 2010 byl thalidomid jediným novým lékem, který mohl být v primoléčbě použit. Ve studii EMMOS probíhalo sledování od roku 2010 do roku 2012, kdy došlo k posunu bortezomibu do 1. linie. Obdobně jako u nás byl kombinační režim VTD využíván pouze u minority nemocných (3,1 % vs. 3,0 % v našem souboru) (Tab 6.3). Medián doby do další léčby u režimů založených na bortezomibu byl 22,0 měsíců, což opět dobře koresponduje s naším pozorováním (18,11 měsíců, Tab 6.10 k porovnání). Co se týče režimů v druhé linii, tak výsledky studie EMMOS potvrdily vysoký trend ve využití lenalidomidu u 36,6 % nemocných, ale také opět bortezomibu (36,8 %). V podmínkách ČR pak ve 2. linii byl lenalidomid využit u 37,7 % zahájených 2. liní léčby a bortezomib u 35,1 % (viz Tab 6.5). Pozorovatelné rozdíly jsou zásadní zejména v rozložení léčby 1. linie, kde ¼ nemocných nedostala nové léky, což se v podmínkách ČR děje méně často (v naší práci nebyla tato kohorta analyzována s ohledem na dosahované léčebné intervaly a léčebnou odpověď, protože v současné době není již taková léčba při stávajících terapeutických možnostech relevantní). Z našich dat vyplývá, že celkem 17,9 % pacientů neobdrželo léčbu novými léky, což je nutné opět vnímat i kontextu začátku naší observační periody (rok 2007), kdy jedinou léčebnou možností v první linii byl thalidomid, který nemusel být pro řadu nemocných vhodný. Obecně lze ale konstatovat, že léčebné trendy v ČR se dramaticky nevychylují od celoevropské populace.

Autologní transplantace byla využita jen u minority pacientů. Ostych z provedení autologní transplantace ve vyšším věku pramení jednak z obavy z vyšší toxicity tohoto postupu a také z absence prospektivních dat. Všechny dosud provedené prospektivní randomizované studie zahrnující ASCT limitovaly vstupní věkovou hranici pro pacienty na 65 let. Pro starší nemocné prakticky neexistují ani randomizovaná a prakticky ani prospektivní data [71]. Na základě našeho pozorování nelze učinit zcela jednoznačný závěr o vhodnosti použití ASCT z toho důvodu, že obě kohorty jsou zcela nebalancované. Pro jednoznačné potvrzení přínosu plánujeme provedení „case matched“ analýzy, ale s ohledem na fakt, že rozdíly v PFS i OS při provedení ASCT jsou dramatické, lze i u této skupiny nemocných

očekávat přínos této metody. Stran otázky přínosu ASCT byly provedeny 2 prospektivní studie porovnávající standardní terapii a přípravu s redukovanou intenzitou (melphalan 100 mg/m²) [72, 73]. Výsledky těchto studií přinesly rozporuplné výsledky. Zatímco francouzská studie nedoporučila použití Mel100 oproti režimu MPT, italská studie došla k opačným závěrům, kdy ale kontrolní rameno neobsahovalo žádný nový lék. Význam redukované přípravy (Mel100) není tedy v éře moderní terapie jasný. Na druhou stranu existují robustní retrospektivní data [120], kdy jen mírná redukce intenzity přípravy (Mel 200 versus Mel 140) nevede k žádnému pozorovatelnému rozdílu v účinnosti ASCT. Prospektivních dat je jen velmi málo, menší francouzská studie [121] došla k závěru, že ASCT u starších nemocných je možné bezpečně provést. Retrospektivní publikovaná data naznačují, podobně jako naše práce, benefit ASCT pro pacienty nad 65 let. Merz [74] publikoval výsledky pacientů po ASCT ve vyšším věku, mezi nimiž bylo 26 pacientů ve věku 70-75 let. Všichni nemocní v této skupině dostali jako přípravu melphalan 200 mg/m². Nebyla pozorována vyšší mortalita asociovaná s provedením transplantace. Arkansaská skupina také ve svých souborech intenzivně léčených starších pacientů [122] nepozorovala vliv na mortalitu. Věk sám o sobě tedy výsledek ASCT pravděpodobně neovlivňuje a provedení ASCT se zdá být bezpečné i ve vyšším věku [123]. Příprava může být zřejmě na základě publikovaných dat redukována na Mel140 bez zásadních obav ze snížení účinnosti ASCT.

Prospektivní studie, které by porovnávaly jednotlivé běžně užívané režimy, obvykle chybí. Nikdy nebyla např. provedena rozsáhlejší studie, která by porovnávala režim MPT s režimem MPV nebo režim RD s režimem MPV. S tímto faktem, který je dán jistě do značné míry politikou farmaceutického průmyslu, je nutné počítat při hodnocení jednotlivých terapeutických možností.

Thalidomid byl prvním lékem, který dovedl prodloužit PFS i léčebnou odpověď u pacientů s MM, ačkoli prodloužení OS je bohužel minoritní, jak prokázala metaanalýza provedená v roce 2011 [124]. Tato analýza také zmiňuje vyšší výskyt nežádoucích účinků, které jsou spojeny s režimem MPT. Jak již bylo zmíněno, neexistuje přímá srovnávací studie režimu MPT a MPV. V úvahách o výhodách MPV je možné vycházet z italské analýzy dat porovnávajících srovnatelné kohorty nemocných léčených MPT a MPV z různých prospektivních studií [125]. Režim MPV dosahuje signifikantně více CR (21 %) oproti MPT (13 %). V našich podmínkách se výsledky režimů založených na bortezomibu jeví jako horší

(11,0 % CR, Tab 6.14). Nicméně, podíváme-li se na celkové přežití nemocných léčených MPV oproti MPT, provedená metaanalýza prokazuje zjevný benefit léčby založené na bortezomibu (medián OS 79,7 versus 45,1 měsíců, $p < 0,001$). Opět je ale nutné zdůraznit, že se jedná o pacienty, kteří se účastnili klinických studií a nikoli pacienty léčené v reálné praxi. Také je nutné poukázat na fakt, že příznivý efekt MPV se stírá u pacientů nad 75 let věku [125].

Na počátku roku 2019 se nabízí možnost volby zásadně odlišné vstupní terapie pacientů s MM ve vyšším věku. V rámci standardu jsou k dispozici v zásadě dva mimořádně účinné režimy, a to VMP a RD. Stejně jako v případě thalidomidu a bortezomibu, neexistuje žádná studie přímo srovnávající účinnost MPV a RD. Který režim je tedy výhodnější zvolit u daného pacienta je klíčová otázka. Obě kombinace skýtají plusy i minusy. Ačkoli se na první pohled může kontinuální léčba RD jevit jako méně toxická a v celém kontextu účinnější, je třeba upozornit na některá fakta, která mohou přinést do rozhodovacího procesu četné otazníky. Kromě vysokých nákladů spojených s kontinuálním režimem RD je VMP jednoznačně výhodnější i z hlediska délky terapie (fixní versus kontinuální režim). Logistika aplikace zase hovoří jednoznačně pro RD (plně perorální režim). Velice zajímavá analýza byla recentně provedena italskou skupinou [126], kde byla provedena poolovaná analýza výsledků terapie RD versus VMP. Výsledky obou režimů totiž závisely na době hodnocení od zahájení léčby. Režim VMP se jevil jako výhodnější stran PFS do 12 měsíců od zahájení léčby, oba režimy byly identické v horizontu 12-32 měsíců od zahájení terapie a po 32 měsících terapie u pacientů stále na léčbě RD byl lepší účinek režimu RD. Zajímavé zjištění bylo, že režim VMP vedl k delšímu celkovému přežití než režim RD (HR: 0,64). To může být dané faktem, že pacienti léčení iniciálně VMP byli následně léčeni RD v relapsu a obráceně. To je významné pro plánování sekvence terapie, jeví se tedy jako výhodnější sekvence V a poté R a nikoli obráceně. Důvody, jakkoli čistě spekulativní, mohou být jak v toxicitě terapie, tak v otázce klonální evoluce MM, ale tyto otázky nebyly ve studii zodpovězeny. Při plánování léčby je tedy nutné brát na zřetel i očekávanou délku života daného nemocného. Zde nám mohou pomoci skórovací systémy pro posouzení očekávaného přežití daného pacienta. Protože máme-li před sebou nemocného s očekávaným přežitím kratším než 32 měsíců, pak volit iniciálně kontinuální léčbu RD, jejíž efekt se začne projevovat až po 32 měsících, nedává příliš velký smysl a naopak.

7.2 Léčebná odpověď jako prediktor přežití

Jak je patrné z našich výsledků, dosažení kompletní remise je spojeno s nejlepší prognózou nemocných. U mnohočetného myelomu již bylo prokázáno, že dosažení CR je spojeno s lepší prognózou nemocných [60]. Tento fakt jistě není velkým překvapením, protože bychom obtížně hledali onemocnění, kde tomu tak není. Je také zjevné, že čím je odpověď na terapii horší, tím jsou léčebné intervaly kratší. Obdobná zjištění byla publikována ve švédské studii [118], kdy pacienti, kteří dosáhli CR, měli lepší přežití oproti nemocným, kteří měli horší léčebné odpovědi. Co je ovšem zajímavé, a na co je třeba poukázat, je fakt, že je prakticky lhostejné, jakou terapií kompletní remise dosáhneme, neboť prognóza nemocných bude podobně dobrá, ať už remisi navodíme jednoduchou dvojkombinací dexamethasonu s novým lékem, nebo potentní trojkombinací nebo vícekombinací léčiv. Ostatně i výše zmíněná italská analýza [125] došla ke stejným závěrům, pacienti léčení MPT i MPV měli shodné výsledky, pokud dosáhli danou terapií CR. V čem se jednotlivé režimy zásadně odlišují, je pak podíl pacientů, kteří kompletní remise dosáhnou, zde je pak třeba hledat příčinu lepších výsledků vícekombinační léčby. To je pak samozřejmě vykoupeno vyšším množstvím komplikací, které provází kombinované režimy.

Na tyto výsledky je ale nutné pohlížet velmi obezřetně. Definice kompletní remise se opakovaně změnila a bude se jistě dále vyvíjet. Jak bylo zmíněno v úvodu této práce, dosažení běžné CR nestačí k dobrému výsledku terapie. To, co zásadně ovlivňuje výsledek léčby je negativita vyšetření kostní dřeně s ohledem na přítomnost reziduální nádorové populace. Tento parametr je důležitý napříč všemi věkovými kategoriemi pacientů a dosažení imunofenotypizačně negativní kostní dřeně po léčbě je vždy spojeno s lepším přežitím, a to bez ohledu na ostatní parametry, jako např. FLC [36, 37]. Rozsáhlá španělská analýza jen potvrdila stávající názory na toto téma, kdy pacienti, kteří dosáhli MRD negativního stavu kostní dřeně měli daleko lepší prognózu než všichni ostatní, a pacienti v CR bez dosažení MRD negativity měli prakticky stejné výsledky jako nemocní v PR [42]. Význam vyšetření kostní dřeně bude jistě do budoucna dále stoupat. Již nyní se objevují práce, které hovoří o faktu, že vyšetření moči na paraprotein je zcela zbytečné u pacientů s MRD negativní kostní dření při onemocnění MM s kompletní molekulou Ig [127]. Možná tedy, provokativně řečeno, bude v budoucnu jediným prediktorem výsledku terapie stav kostní dřeně po léčbě bez ohledu na ostatní parametry.

7.3 Toxicita terapie

Téměř 8 % našich nemocných zemřelo během indukční terapie, jen 42,9 % ukončilo terapii dle plánu nebo z důvodu dostatečné léčebné odpovědi. Celkem jen 47 % pacientů zahájilo 2. linii terapie. Tyto údaje jen odrážejí realitu terapie starších nemocných. Ačkoli obdobná data k porovnání nejsou prakticky dostupná, lze je do určité míry extrapolovat z výsledků analýzy Yongové z roku 2016 [128]. V této panevropské analýze pouze 61 % pacientů zahájilo 2. linii léčby a jen 38 % třetí linii. Pátá linie je relevantní již jen pro zhruba 1 % nemocných, ostatní zemřou dříve ať už v důsledku choroby, nebo komorbidit resp. toxicity léčby. Zmíněná analýza zahrnovala všechny nemocné, je tedy možné očekávat, že výsledky u starších nemocných budou jistě reálně ještě horší. Věk nad 75 let byl také spojen s významně menší pravděpodobností dosažení 2. a další linie terapie (HR 0,66). V tomto kontextu je nutné uvažovat u většiny starších nemocných v plánu o jedné nebo dvou liniích léčby, pravděpodobnost, že se pacient dožije 3. nebo vyšší linie je totiž velmi nízká. Kromě toho s linií léčby stoupá procento nežádoucích účinků, a i s tímto faktem je třeba kalkulovat při plánování léčby jako celku.

Na příkladu režimu VTD lze z našich dat dobře ilustrovat problém toxicity terapie. Ačkoli jde o režim s nejvyšším procentem dosahovaných CR (19,2 % vs. 11 % u bortezomibu samotného), celkové přežití pacientů se prakticky neliší (32,2 měsíců pro VTD vs. 39,9 pro bortezomib). Je jisté, že dopad toxicity na celkové přežití je markantní a zejména rizika potenciálně invalidizující neuropatie (56,3 %) a infekčních komplikací (71 % celkem a 25,8 % grade 3-4) jsou při použití tohoto režimu enormně vysoká. V tomto kontextu je třeba u této věkové skupiny nemocných volit intenzitu terapie velmi uvážlivě.

7.4 Hodnocení celkového stavu a komorbidit

Evaluace pacientů se dostala do popředí zájmu mnoha studií, ale faktem jednoznačně zůstává, že žádný přístup založený na individuálním přístupu ke konkrétnímu pacientovi nebyl dosud validován prospektivně. Z této i naší předchozí práce [58] vyplývá, že celkový stav pacienta zásadně ovlivňuje výsledek terapie, ať už kterýmkoli preparátem (viz Tab 6.25). Výhoda námi navrženého modelu tkví především v jednoduchosti jeho použití. Palumbo ve své obšírné studii kombinoval ADL, IADL, Charlson Comorbidity Index (CCI) a další parametry

choroby (cytogenetiku, ISS stage) ke zkonstruování skórovacího systému pro starší nemocné s MM [57]. Medián jejich věku byl 74 let (srovnatelný s naší kohortou). 3leté přežití bylo u nejméně rizikové skupiny 84 % a 57 % u nejméně příznivé skupiny. Ačkoli Palumbem navržený systém rozděluje pacienty velmi dobře, nikdy se nevžil do klinické praxe. Důvodem je především komplexnost přístupu, který zahrnuje více než 30 proměnných, které je třeba brát na zřetel, což je značná překážka pro použití v klinické praxi. Engelhardtová et al. porovnávala užitečnost několika systémů v klinické praxi (the Katz ADL, IADL, CCI, HCT-CI, KF Index a R-MCI) a porovnávala aplikovatelnost těchto systémů. Šlo o pacienty léčené v klinických studiích, tedy neodpovídající běžné praxi [129]. Engelhardtová et al. poté vyvinula zjednodušený systém R-MCI [130]. Tato práce zjednodušila skórování na 9 bodů a 5 proměnných (renální funkce, plicní funkce, ECOG PS, věk a „frailty“ skóre). Cytogenetické změny mohou (ale nemusí) být přidány jako prediktivní faktor. Mediány OS pak ve 3 skupinách dle skóre byly 10,1, 4,4 a 1,2 roku.

Závěrem nutno opět zdůraznit, že je zásadní provést prospektivní studie, které budou porovnávat léčbu založenou na riziku nemocného se standardní terapií, neboť v současné době se tyto přístupy aplikují obvykle pouze na základě odhadu expertů.

7.5 Limitace analýzy

Jednoznačnou limitací analýzy je její retrospektivní povaha. Je tudíž zatížena řadou nevýhod plynoucích z tohoto faktu, především chyběním některých dat v registru, které není již možné dohledat. Na druhou stranu robustnost dat a množství pacientů omezují negativní dopad tohoto faktu. Další limitací je fakt, že registr RMG nesebírá data o všech toxicitách terapie, především chybí údaje o diabetu a kardiovaskulárních komorbiditách, k jejichž komplikacím se tudíž nelze vyjádřit. To je zásadní problém zejména v kontextu nových léků, které pacientům odhalují dosud nevídané toxicity. Registr dosud nesebíral informace o hloubce dosažené kompletní remise, proto ve stávajícím souboru nebylo možné vyhodnotit flowcytometrická data.

8 Závěr

Z provedené analýzy lze udělat několik závěrů a doporučení pro klinickou praxi:

- Je klíčové dosáhnout dobré léčebné odpovědi, ideálně kompletní remise, neboť pacienti v kompletní remisi mají nejdelší přežití při použití libovolného preparátu, tedy extrapolujeme-li data, pak jakákoli účinná terapie, která vede k maximální možné léčebné odpovědi, je vhodná.
- Protože více než polovina nemocných nedokončí terapii dle plánovaného schématu, je nutné přistupovat k volbě terapie tak, abychom byli schopni maximalizovat její účinky v kontextu možné toxicity.
- Kombinované režimy VTD jsou pro starší nemocné relativně toxické a jejich použití by mělo být vyhrazeno pro kandidáty autologní transplantace.
- Autologní transplantace by měla být nabídnuta i nemocným nad 65 let věku, jejichž celkový stav podání této léčby umožňuje. Tímto postupem se lze přiblížit výsledkům terapie mladších nemocných.
- Režimy na bázi lenalidomidu ukazují nejslibnější výsledky v porovnání s ostatními preparáty.
- Nevyhnutelným faktem zůstává, že zhruba 8 % nemocných umírá v průběhu první linie terapie.

Modelový pacient uvedený na začátku této práce v kontextu výše uvedených zjištění by tedy měl být léčen ideálně redukovanou trojkombinační léčbou na bázi lenalidomidu společně s inhibítorem proteazomu. Z důvodu renální insuficience je nutné redukovat dávku lenalidomidu podle aktuální clearance kreatininu, dávku kortikoidu je nutné uzpůsobit diabetu a nepodat více než 20 mg dexamethasonu týdně (u starších nemocných je vzhledem k možným nežádoucím účinkům vhodnější ekvivalentní dávka prednisonu). Zásadní je pro pacienta léčba bortezomibem, neboť jeho myelom je vybaven delecí genu TP53, a to nejlépe v týdenním schématu s rychlou redukcí dávky při prvních známkách závažnější neuropatie. Taková léčba však v současné době není v ČR reálná, a proto zde zvolíme spíše tradiční kombinační léčbu melphalanem, prednisonem a bortezomibem s ohledem na renální insuficienci, diabetes (zde tedy lépe prednison) a nepříznivou cytogenetiku, neboť pouze režim lenalidomid s dexamethasonem je z hlediska cytogenetického rizika pro daného

nemocného méně vhodný. Pro případný relaps onemocnění pak bude pravděpodobně již k dispozici kombinace lenalidomid a dexamethasonu s ixazomibem za předpokladu dostatečného výkonnostního stavu.

8.1 Reálné možnosti terapie starších nemocných v ČR v roce 2019 a budoucnost terapie

V současné době jsou obecně pro použití u MM registrovány v ČR preparáty obsahující bortezomib (jehož cena je díky generickým přípravkům velmi nízká), lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, ixazomib, daratumumab a elotuzumab. Přestože jsou všechny registrovány, z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny pouze bortezomib, lenalidomid, pomalidomid a karfilzomib. Thalidomid, ačkoli je u nás stále hojně využíván, nemá registraci a je k dispozici pouze na mimořádný dovoz.

V primoléčbě je situace o něco složitější. U starších nemocných máme nyní na výběr ze tří preparátů – thalidomid, bortezomib a nově od poloviny roku 2018 též lenalidomid, přičemž kombinační léčba přichází v úvahu pouze u thalidomidu a bortezomibu. Vždy lze zvážit i provedení autologní transplantace. Situace v ČR s dostupností léků je výborná a do budoucna se jistě bude dále zlepšovat především po zavedení generických preparátů.

Reálným výhledem je pak přidání netoxického daratumumabu ať už zprvu do léčby relapsu onemocnění, tak později do primoterapie starších pacientů s MM. Dle dnešního stavu poznání se tento lék pravděpodobně stane určujícím pro další vývoj kombinací léčby, zejména v rámci páteřní léčby DRD, která jeví nejslibnější výsledky.

9 Literatura

- [1] PALUMBO, Antonio, Sara BRINGHEN, Heinz LUDWIG, Meletios A. DIMOPOULOS, Joan BLADÉ, Maria V. MATEOS, Laura ROSIÑOL, Mario BOCCADORO, Michele CAVO, Henk LOKHORST, Sonja ZWEEGMAN, Evangelos TERPOS, Faith DAVIES, Christoph DRIESSEN, Peter GIMSING, Martin GRAMATZKI, Roman HAJEK, Hans E. JOHNSEN, Fernando LEAL DA COSTA, Orhan SEZER, Andrew SPENCER, Meral BEKSAC, Gareth MORGAN, Hermann EINSELE, Jesus F. SAN MIGUEL a Pieter SONNEVELD. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* [online]. 2011, **118**(17), 4519–4529. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2011-06-358812
- [2] COSTA, Luciano J., Ilene K. BRILL, James OMEL, Kelly GODBY, Shaji K. KUMAR a Elizabeth E. BROWN. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Advances* [online]. 2017, **1**(4), 282–287. ISSN 2473-9529. Dostupné z: doi:10.1182/bloodadvances.2016002493
- [3] BENICE JONES, Henry. Papers On Chemical Pathology. *Lancet (London, England)*. 1847, **50**(1245), 32–35.
- [4] CASTILLO, Jorge J., Artur JURCZYSHYN, Lucie BROZOVA, Edvan CRUSOE, Jacek CZEPIEL, Julio DAVILA, Angela DISPENZIERI, Marion EVEILLARD, Mark A. FIALA, Irene M. GHOBRIAL, Alessandro GOZZETTI, Joshua N. GUSTINE, Roman HAJEK, Vania HUNGRIA, Jiri JARKOVSKY, David JAYABALAN, Jacob P. LAUBACH, Barbara LEWICKA, Vladimir MAISNAR, Elisabet E. MANASANCH, Philippe MOREAU, Elizabeth A. MORGAN, Hareth NAHI, Ruben NIESVIZKY, Claudia PABA-PRADA, Tomas PIKA, Ludek POUR, John L. REAGAN, Paul G. RICHARDSON, Jatin SHAH, Ivan SPICKA, Ravi VIJ, Anna WASZCZUK-GAJDA a Morie A. GERTZ. IgM myeloma: A multicenter retrospective study of 134 patients. *American Journal of Hematology* [online]. 2017, **92**(8), 746–751. ISSN 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.24753

- [5] JAKO, J. M., T. GESZTESI a I. KASZAS. IgE lambda monoclonal gammopathy and amyloidosis. *International Archives of Allergy and Immunology* [online]. 1997, **112**(4), 415–421. ISSN 1018-2438. Dostupné z: doi:10.1159/000237490
- [6] KINOSHITA, T., H. NAGAI, T. MURATE, H. SAITO, T. FUKATSU a T. HOTTA. IgD monoclonal gammopathy of undetermined significance. *International Journal of Hematology*. 1997, **65**(2), 169–172. ISSN 0925-5710.
- [7] MORGAN, Gareth J., Brian A. WALKER a Faith E. DAVIES. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews. Cancer* [online]. 2012, **12**(5), 335–348. ISSN 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc3257
- [8] LANDGREN, Ola, Robert A. KYLE, Ruth M. PFEIFFER, Jerry A. KATZMANN, Neil E. CAPORASO, Richard B. HAYES, Angela DISPENZIERI, Shaji KUMAR, Raynell J. CLARK, Dalsu BARIS, Robert HOOVER a S. Vincent RAJKUMAR. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* [online]. 2009, **113**(22), 5412–5417. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2008-12-194241
- [9] JURCZYSZYN, Artur, Jakub RADOCHA, Julio DAVILA, Mark A. FIALA, Alessandro GOZZETTI, Norbert GRZAŃSKO, Paweł ROBAK, Iwona HUS, Anna WASZCZUK-GAJDA, Renata GUZICKA-KAZIMIERCZAK, Erden ATILLA, Giuseppe MELE, Waldemar SAWICKI, David S. JAYABALAN, Grzegorz CHARLIŃSKI, Agoston G. SZABO, Roman HAJEK, Michel DELFORGE, Agnieszka KOPACZ, Dorotea FANTL, Anders WAAGE, Irit AVIVI, Marek RODZAJ, Xavier LELEU, Valentine RICHEZ, Wanda KNOPIŃSKA-POSŁUSZNY, Anna MASTERNAK, Andrew J. YEE, Agnieszka BARCHNICKA, Agnieszka DRUZD-SITEK, Thomas GUERRERO-GARCIA, Jieqi LIU, David H. VESOLE a Jorge J. CASTILLO. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *British Journal of Haematology* [online]. 2018. ISSN 1365-2141. Dostupné z: doi:10.1111/bjh.15092
- [10] KYLE, Robert A. a S. Vincent RAJKUMAR. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British Journal of Haematology* [online]. 2006, **134**(6), 573–589. ISSN 0007-1048. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x

- [11] HÁJEK, R., M. KREJČÍ, L. POUR a Z. ADAM. Multiple myeloma. *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*. 2011, **24 Suppl**, S10-13. ISSN 0862-495X.
- [12] MALUSKOVA, D., I. SVOBODOVÁ, M. KUCEROVA, L. BROZOVA, J. MUZIK, J. JARKOVSKÝ, R. HÁJEK, V. MAISNAR a L. DUSEK. Epidemiology of Multiple Myeloma in the Czech Republic. *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti* [online]. 2017, **30**(Supplementum2), 35–42. ISSN 0862-495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20172S35
- [13] WAXMAN, Adam J., Pamela J. MINK, Susan S. DEVESA, William F. ANDERSON, Brendan M. WEISS, Sigurdur Y. KRISTINSSON, Katherine A. MCGLYNN a Ola LANDGREN. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* [online]. 2010, **116**(25), 5501–5506. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2010-07-298760
- [14] MAISNAR, V., R. HÁJEK, V. SCUDLA, E. GREGORA, T. BÜCHLER, M. TICHÝ, P. KOTOUCEK, A. KAFKOVÁ, L. FORRAIOVÁ, J. MINARÍK, J. RADOCHA, V. BLÁHA a J. MALÝ. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation changes prognosis of IgD multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* [online]. 2008, **41**(1), 51–54. ISSN 0268-3369. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bmt.1705881
- [15] KAIREMO, K. J., M. LINDBERG a M. PRYTZ. IgE myeloma: a case presentation and a review of the literature. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999, **59**(6), 451–456. ISSN 0036-5513.
- [16] KEATS, Jonathan J, Marta CHESI, Jan B EGAN, Victoria M GARBITT, Stephen E PALMER, Esteban BRAGGIO, Scott VAN WIER, Patrick R BLACKBURN, Angela S BAKER, Angela DISPENZIERI, Shaji KUMAR, S Vincent RAJKUMAR, John D CARPTEN, Michael BARRETT, Rafael FONSECA, A Keith STEWART a P Leif BERGSAGEL. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* [online]. 2012, **120**(5), 1067–1076. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2012-01-405985

- [17] WALKER, Brian A., Christopher P. WARDELL, David C. JOHNSON, Martin F. KAISER, Dil B. BEGUM, Nasrin B. DAHIR, Fiona M. ROSS, Faith E. DAVIES, David GONZALEZ a Gareth J. MORGAN. Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells. *Blood* [online]. 2013, **121**(17), 3413–3419. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2012-12-471888
- [18] CHESI, Marta a P. Leif BERGSAGEL. Many multiple myelomas: making more of the molecular mayhem. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* [online]. 2011, **2011**, 344–353. ISSN 1520-4383. Dostupné z: doi:10.1182/asheducation-2011.1.344
- [19] HURT, Elaine M., Adrian WIESTNER, Andreas ROSENWALD, A. L. SHAFFER, Elias CAMPO, Tom GROGAN, P. Leif BERGSAGEL, W. Michael KUEHL a Louis M. STAUDT. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell*. 2004, **5**(2), 191–199. ISSN 1535-6108.
- [20] MARTINEZ-GARCIA, Eva, Relja POPOVIC, Dong-Joon MIN, Steve M. M. SWEET, Paul M. THOMAS, Leonid ZAMDBORG, Aaron HEFFNER, Christine WILL, Laurence LAMY, Louis M. STAUDT, David L. LEVENS, Neil L. KELLEHER a Jonathan D. LICHT. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood* [online]. 2011, **117**(1), 211–220. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2010-07-298349
- [21] ROSS, Fiona M., Laura CHIECCHIO, GianPaolo DAGRADA, Rebecca K. M. PROTHEROE, David M. STOCKLEY, Christine J. HARRISON, Nicholas C. P. CROSS, Alex J. SZUBERT, Mark T. DRAYSON, Gareth J. MORGAN a UK MYELOMA FORUM. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Haematologica* [online]. 2010, **95**(7), 1221–1225. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2009.016329

- [22] FONSECA, Rafael, Carina S. DEBES-MARUN, Elisa B. PICKEN, Gordon W. DEWALD, Sandra C. BRYANT, Jerry M. WINKLER, Emily BLOOD, Martin M. OKEN, Rafael SANTANA-DÁVILA, Natalia GONZÁLEZ-PAZ, Robert A. KYLE, Morie A. GERTZ, Angela DISPENZIERI, Martha Q. LACY a Philip R. GREIPP. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* [online]. 2003, **102**(7), 2562–2567. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2003-02-0493
- [23] CHRETIEN, Marie-Lorraine, Jill CORRE, Valerie LAUWERS-CANCES, Florence MAGRANGEAS, Alice CLEYNEN, Edwige YON, Cyrille HULIN, Xavier LELEU, Frederique ORSINI-PIOCELLE, Jean-Sebastien BLADE, Claudine SOHN, Lionel KARLIN, Xavier DELBREL, Benjamin HEBRAUD, Murielle ROUSSEL, Gerald MARIT, Laurent GARDERET, Mohamad MOHTY, Philippe RODON, Laurent VOILLAT, Bruno ROYER, Arnaud JACCARD, Karim BELHADJ, Jean FONTAN, Denis CAILLOT, Anne-Marie STOPPA, Michel ATTAL, Thierry FACON, Philippe MOREAU, Stephane MINVIELLE a Hervé AVET-LOISEAU. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood* [online]. 2015, **126**(25), 2713–2719. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2015-06-650242
- [24] DEMCHENKO, Yulia N. a W. Michael KUEHL. A critical role for the NFκB pathway in multiple myeloma. *Oncotarget* [online]. 2010, **1**(1), 59–68. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.109
- [25] SHOU, Y., M. L. MARTELLI, A. GABREA, Y. QI, L. A. BRENTS, A. ROSCHKE, G. DEWALD, I. R. KIRSCH, P. L. BERGSAGEL a W. M. KUEHL. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000, **97**(1), 228–233. ISSN 0027-8424.
- [26] AVET-LOISEAU, Hervé, Michel ATTAL, Loic CAMPION, Denis CAILLOT, Cyrille HULIN, Gerald MARIT, Anne-Marie STOPPA, Laurent VOILLAT, Marc WETTERWALD, Brigitte PEGOURIE, Eric VOOG, Mourad TIAB, Anne BANOS, Jerome JAUBERT, Didier BOUSCARY, Margaret MACRO, Brigitte KOLB, Catherine TRAUILLÉ, Claire MATHIOT, Florence MAGRANGEAS, Stephane MINVIELLE, Thierry FACON a Philippe MOREAU.

- Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2012, **30**(16), 1949–1952. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2011.36.5726
- [27] NEMEC, Pavel, Zuzana ZEMANOVA, Henrieta GRESLIKOVA, Kyra MICHALOVA, Hana FILKOVA, Jana TAJTLOVA, Dana KRALOVA, Renata KUPSKA, Jan SMETANA, Marta KREJCI, Ludek POUR, Lenka ZHRADOVA, Viera SANDECKA, Zdenek ADAM, Tomas BUCHLER, Ivan SPICKA, Evzen GREGORA, Petr KUGLIK a Roman HAJEK. Gain of 1q21 is an unfavorable genetic prognostic factor for multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2010, **16**(4), 548–554. ISSN 1523-6536. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbmt.2009.11.025
- [28] SONNEVELD, Pieter, Hervé AVET-LOISEAU, Sagar LONIAL, Saad USMANI, David SIEGEL, Kenneth C. ANDERSON, Wee-Joo CHNG, Philippe MOREAU, Michel ATTAL, Robert A. KYLE, Jo CAERS, Jens HILLEGASS, Jesús SAN MIGUEL, Niels W. C. J. VAN DE DONK, Hermann EINSELE, Joan BLADÉ, Brian G. M. DURIE, Hartmut GOLDSCHMIDT, María-Victoria MATEOS, Antonio PALUMBO a Robert ORLOWSKI. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* [online]. 2016, **127**(24), 2955–2962. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2016-01-631200
- [29] INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003, **121**(5), 749–757. ISSN 0007-1048.
- [30] RAJKUMAR, S. Vincent, Meletios A. DIMOPOULOS, Antonio PALUMBO, Joan BLADE, Giampaolo MERLINI, María-Victoria MATEOS, Shaji KUMAR, Jens HILLEGASS, Efstathios KASTRITIS, Paul RICHARDSON, Ola LANDGREN, Bruno PAIVA, Angela DISPENZIERI, Brendan WEISS, Xavier LELEU, Sonja ZWEEGMAN, Sagar LONIAL, Laura ROSINOL, Elena ZAMAGNI, Sundar JAGANNATH, Orhan SEZER, Sigurdur Y.

- KRISTINSSON, Jo CAERS, Saad Z. USMANI, Juan José LAHUERTA, Hans Erik JOHNSEN, Meral BEKSAC, Michele CAVO, Hartmut GOLDSCHMIDT, Evangelos TERPOS, Robert A. KYLE, Kenneth C. ANDERSON, Brian G. M. DURIE a Jesus F. San MIGUEL. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* [online]. 2014, **15**(12), e538-548. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- [31] RAJKUMAR, S. Vincent, Dirk LARSON a Robert A. KYLE. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2011, **365**(5), 474–475. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMc1106428
- [32] HILLEGASS, Jens, Kerstin FECHTNER, Marc-André WEBER, Tobias BÄUERLE, Sofia AYYAZ, Christiane HEISS, Thomas HIELSCHER, Thomas M. MOEHLER, Gerlinde EGERER, Kai NEBEN, Anthony D. HO, Hans-Ulrich KAUCZOR, Stefan DELORME a Hartmut GOLDSCHMIDT. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2010, **28**(9), 1606–1610. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2009.25.5356
- [33] LARSEN, J. T., S. K. KUMAR, A. DISPENZIERI, R. A. KYLE, J. A. KATZMANN a S. V. RAJKUMAR. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* [online]. 2013, **27**(4), 941–946. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/leu.2012.296
- [34] RAJKUMAR, S. Vincent. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* [online]. 2016, **91**(7), 719–734. ISSN 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.24402
- [35] DURIE, B G M, J-L HAROUSSEAU, J S MIGUEL, J BLADÉ, B BARLOGIE, K ANDERSON, M GERTZ, M DIMOPOULOS, J WESTIN, P SONNEVELD, H LUDWIG, G GAHRTON, M BEKSAC, J CROWLEY, A BELCH, M BOCCADARO, M CAVO, I TURESSON, D JOSHUA, D VESOLE, R KYLE, R ALEXANIAN, G TRICOT, M ATTAL, G MERLINI, R POWLES, P RICHARDSON, K SHIMIZU, P TOSI, G MORGAN, S V RAJKUMAR a INTERNATIONAL

- MYELOMA WORKING GROUP. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* [online]. 2006, **20**(9), 1467–1473. ISSN 0887-6924. Dostupné z: doi:10.1038/sj.leu.2404284
- [36] PAIVA, Bruno, Joaquin MARTINEZ-LOPEZ, Maria-Belen VIDRIALES, Maria-Victoria MATEOS, Maria-Angeles MONTALBAN, Elena FERNANDEZ-REDONDO, Lourdes ALONSO, Albert ORIOL, Ana-Isabel TERUEL, Raquel DE PAZ, José-Garcia LARAÑA, Enrique BENGOCHEA, Alejandro MARTIN, Joaquin Diaz MEDIAVILLA, Luis PALOMERA, Felipe DE ARRIBA, Joan BLADÉ, Alberto ORFAO, Juan-Jose LAHUERTA a Jesus F SAN MIGUEL. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2011, **29**(12), 1627–1633. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2010.33.1967
- [37] RADOCHA, Jakub, Luděk POUR, Tomáš PIKA, Vladimír MAISNAR, Ivan ŠPIČKA, Evžen GREGORA, Marta KREJČÍ, Jiří MINAŘÍK, Kateřina MACHÁLKOVÁ, Jan STRAUB, Petr PAVLÍČEK, Roman HÁJEK a Pavel ŽÁK. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *European Journal of Haematology* [online]. 2016, **96**(2), 119–127. ISSN 1600-0609. Dostupné z: doi:10.1111/ejh.12556
- [38] GARCÍA DE VEAS SILVA, José Luis, Carmen BERMUDO GUITARTE, Paloma MENÉNDEZ VALLADARES, Johanna Carolina ROJAS NOBOA, Krysta KESTLER a Rafael DURO MILLÁN. Prognostic Value of Serum Free Light Chains Measurements in Multiple Myeloma Patients. *PloS One* [online]. 2016, **11**(11), e0166841. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0166841
- [39] JELINEK, T., R. BEZDEKOVA, M. ZATOPKOVA, L. BURGOS, M. SIMICEK, T. SEVCIKOVA, B. PAIVA a R. HAJEK. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer Journal* [online]. 2018, **8**(1), e621. ISSN 2044-5385. Dostupné z: doi:10.1038/bcj.2017.101

- [40] BUSTOROS, Mark, Tarek H. MOUHIEDDINE, Alexandre DETAPPE a Irene M. GHOBRIAL. Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Meeting* [online]. 2017, **37**, 548–560. ISSN 1548-8756. Dostupné z: doi:10.14694/EDBK_175175
- [41] ATTAL, Michel, Valerie LAUWERS-CANCES, Cyrille HULIN, Xavier LELEU, Denis CAILLOT, Martine ESCOFFRE, Bertrand ARNULF, Margaret MACRO, Karim BELHADJ, Laurent GARDERET, Murielle ROUSSEL, Catherine PAYEN, Claire MATHIOT, Jean P. FERMAND, Nathalie MEULEMAN, Sandrine ROLLET, Michelle E. MAGLIO, Andrea A. ZEYTOONJIAN, Edie A. WELLER, Nikhil MUNSHI, Kenneth C. ANDERSON, Paul G. RICHARDSON, Thierry FACON, Hervé AVET-LOISEAU, Jean-Luc HAROUSSEAU, Philippe MOREAU a IFM 2009 STUDY. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2017, **376**(14), 1311–1320. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1611750
- [42] LAHUERTA, Juan-Jose, Bruno PAIVA, Maria-Belen VIDRIALES, Lourdes CORDÓN, Maria-Teresa CEDENA, Noemi PUIG, Joaquin MARTINEZ-LOPEZ, Laura ROSIÑOL, Norma C. GUTIERREZ, María-Luisa MARTÍN-RAMOS, Albert ORIOL, Ana-Isabel TERUEL, María-Asunción ECHEVESTE, Raquel DE PAZ, Felipe DE ARRIBA, Miguel T. HERNANDEZ, Luis PALOMERA, Rafael MARTINEZ, Alejandro MARTIN, Adrian ALEGRE, Javier DE LA RUBIA, Alberto ORFAO, María-Victoria MATEOS, Joan BLADE, Jesus F. SAN-MIGUEL a GEM (GRUPO ESPAÑOL DE MIELOMA)/PETHEMA (PROGRAMA PARA EL ESTUDIO DE LA TERAPÉUTICA EN HEMOPATÍAS MALIGNAS) COOPERATIVE STUDY GROUP. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2017, **35**(25), 2900–2910. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2016.69.2517
- [43] DURIE, B. G. a S. E. SALMON. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975, **36**(3), 842–854. ISSN 0008-543X.

- [44] GREIPP, Philip R., Jesus SAN MIGUEL, Brian G. M. DURIE, John J. CROWLEY, Bart BARLOGIE, Joan BLADÉ, Mario BOCCADORO, J. Anthony CHILD, Herve AVET-LOISEAU, Jean-Luc HAROUSSEAU, Robert A. KYLE, Juan J. LAHUERTA, Heinz LUDWIG, Gareth MORGAN, Raymond POWLES, Kazuyuki SHIMIZU, Chaim SHUSTIK, Pieter SONNEVELD, Patrizia TOSI, Ingemar TURESSON a Jan WESTIN. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2005, **23**(15), 3412–3420. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2005.04.242
- [45] PALUMBO, Antonio, Hervé AVET-LOISEAU, Stefania OLIVA, Henk M. LOKHORST, Hartmut GOLDSCHMIDT, Laura ROSINOL, Paul RICHARDSON, Simona CALTAGIRONE, Juan José LAHUERTA, Thierry FACON, Sara BRINGHEN, Francesca GAY, Michel ATTAL, Roberto PASSERA, Andrew SPENCER, Massimo OFFIDANI, Shaji KUMAR, Pellegrino MUSTO, Sagar LONIAL, Maria T. PETRUCCI, Robert Z. ORLOWSKI, Elena ZAMAGNI, Gareth MORGAN, Meletios A. DIMOPOULOS, Brian G. M. DURIE, Kenneth C. ANDERSON, Pieter SONNEVELD, Jésus SAN MIGUEL, Michele CAVO, S. Vincent RAJKUMAR a Philippe MOREAU. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2015, **33**(26), 2863–2869. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
- [46] RADOCHA, Jakub, Vladimír MAISNAR, Luděk POUR, Ivan ŠPIČKA, Jiří MINAŘÍK, Lenka SZELIGOVÁ, Petr PAVLÍČEK, Alexandra JUNGOVÁ, Marta KREJČÍ, Tomáš PIKA, Jan STRAUB, Lucie BROŽOVÁ, Lukáš STEJSKAL, Adriana HEINDORFER, Pavel JINDRA, Petr KESSLER, Peter MIKULA, Michal SÝKORA, Marek WRÓBEL, Jiří JARKOVSKÝ a Roman HÁJEK. Validation of multiple myeloma risk stratification indices in routine clinical practice: Analysis of data from the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies. *Cancer Medicine* [online]. 2018. ISSN 2045-7634. Dostupné z: doi:10.1002/cam4.1620
- [47] BARFORD, Anna, Danny DORLING, George DAVEY SMITH a Mary SHAW. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 2006, **332**(7545), 808. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.332.7545.808

- [48] SEIFARTH, Joshua E., Cheri L. MCGOWAN a Kevin J. MILNE. Sex and life expectancy. *Gender Medicine* [online]. 2012, **9**(6), 390–401. ISSN 1878-7398. Dostupné z: doi:10.1016/j.genm.2012.10.001
- [49] TEREBELO, Howard, Shankar SRINIVASAN, Mohit NARANG, Rafat ABONOUR, Cristina GASPARETTO, Kathleen TOOMEY, James W. HARDIN, Gail LARKINS, Amani KITALI, Robert M. RIFKIN a Jatin J. SHAH. Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix. *American Journal of Hematology* [online]. 2017, **92**(9), 915–923. ISSN 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.24796
- [50] LUDWIG, Heinz, Brian G. M. DURIE, Vanessa BOLEJACK, Ingemar TURESSON, Robert A. KYLE, Joan BLADE, Rafael FONSECA, Meletios DIMOPOULOS, Kazuyuki SHIMIZU, Jesus SAN MIGUEL, Jan WESTIN, Jean-Luc HAROUSSEAU, Meral BEKSAC, Mario BOCCADORO, Antonio PALUMBO, Bart BARLOGIE, Chaim SHUSTIK, Michele CAVO, Philip R. GREIPP, Douglas JOSHUA, Michel ATTAL, Pieter SONNEVELD a John CROWLEY. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* [online]. 2008, **111**(8), 4039–4047. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2007-03-081018
- [51] COSTA, Luciano J., Parameswaran N. HARI a Shaji K. KUMAR. Differences between unselected patients and participants in multiple myeloma clinical trials in US: a threat to external validity. *Leukemia & Lymphoma* [online]. 2016, **57**(12), 2827–2832. ISSN 1029-2403. Dostupné z: doi:10.3109/10428194.2016.1170828
- [52] PANITSAS, Fotios, Jaimal KOTHARI, Grant VALLANCE, Faouzi DJEBBARI, Lisa FERGUSON, Manuela SULTANOVA a Karthik RAMASAMY. Treat or palliate: outcomes of very elderly myeloma patients. *Haematologica* [online]. 2018, **103**(1), e32–e34. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2017.173617
- [53] DIMOPOULOS, Meletios A., Matthew C. CHEUNG, Murielle ROUSSEL, Ting LIU, Barbara GAMBERI, Brigitte KOLB, H. Guenter DERIGS, HyeonSeok EOM, Karim BELHADJ, Pascal LENAIN, Richard VAN DER JAGT, Sophie RIGAUDEAU, Mamoun DIB, Rachel HALL, Henry JARDEL, Arnaud JACCARD, Axel TOSIKYAN, Lionel KARLIN, William

- BENSINGER, Rik SCHOTS, Nicolas LEUPIN, Guang CHEN, Jennifer MAREK, Annette ERVIN-HAYNES a Thierry FACON. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica* [online]. 2016, **101**(3), 363–370. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2015.133629
- [54] HUS, Iwona, Adam WALTER-CRONECK, Anna MASTERNAK, Artur JURCZYŹYŹYN, Lidia USNARSKA-ZUBKIEWICZ, Łukasz BOŁKUN, Agnieszka DRUZD-SITEK, Marcin RYMKO, Jadwiga ŁĘTOWSKA, Ewa LECH-MARAŹDA, Marcin PASIARSKI a Anna DMOSZYŹŹSKA. Real-life experience with bortezomib-based regimens in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma and comorbidities: a Polish retrospective multicenter study. *Polish Archives of Internal Medicine* [online]. 2017, **127**(11), 765–774. ISSN 1897-9483. Dostupné z: doi:10.20452/pamw.4099
- [55] SORROR, Mohamed L., Michael B. MARIS, Rainer STORB, Frederic BARON, Brenda M. SANDMAIER, David G. MALONEY a Barry STORER. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* [online]. 2005, **106**(8), 2912–2919. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2005-05-2004
- [56] KAPLAN, M. H. a A. R. FEINSTEIN. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal of Chronic Diseases*. 1974, **27**(7–8), 387–404. ISSN 0021-9681.
- [57] PALUMBO, Antonio, Sara BRINGHEN, Maria-Victoria MATEOS, Alessandra LAROCCA, Thierry FACON, Shaji K. KUMAR, Massimo OFFIDANI, Philip MCCARTHY, Andrea EVANGELISTA, Sagar LONIAL, Sonja ZWEEGMAN, Pellegrino MUSTO, Evangelos TERPOS, Andrew BELCH, Roman HAJEK, Heinz LUDWIG, A. Keith STEWART, Philippe MOREAU, Kenneth ANDERSON, Hermann EINSELE, Brian G. M. DURIE, Meletios A. DIMOPOULOS, Ola LANDGREN, Jesus F. SAN MIGUEL, Paul RICHARDSON, Pieter SONNEVELD a S. Vincent RAJKUMAR. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group

- report. *Blood* [online]. 2015, **125**(13), 2068–2074. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2014-12-615187
- [58] RADOCHA, J., R. HÁJEK, L. BROŽOVÁ, L. POUR, I. ŠPIČKA, J. MINAŘÍK, E. GREGORA, A. JUNGOVÁ, T. JELÍNEK, A. HEINDORFER, M. SÝKORA a V. MAISNAR. Simplified novel prognostic score for real-life older adults with multiple myeloma-registry-based analysis. *Annals of Hematology* [online]. 2018. ISSN 1432-0584. Dostupné z: doi:10.1007/s00277-018-3568-2
- [59] ALEXANIAN, R., A. HAUT, A. U. KHAN, M. LANE, E. M. MCKELVEY, P. J. MIGLIORE, W. J. STUCKEY a H. E. WILSON. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969, **208**(9), 1680–1685. ISSN 0098-7484.
- [60] HAROUSSEAU, Jean-Luc, Michel ATTAL a Herve AVET-LOISEAU. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* [online]. 2009, **114**(15), 3139–3146. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2009-03-201053
- [61] BARLOGIE, B., L. SMITH a R. ALEXANIAN. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1984, **310**(21), 1353–1356. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM198405243102104
- [62] RAJKUMAR, S. Vincent, Emily BLOOD, David VESOLE, Rafael FONSECA, Philip R. GREIPP a EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2006, **24**(3), 431–436. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2005.03.0221
- [63] FACON, Thierry, Jean-Yves MARY, Brigitte PÉGOURIE, Michel ATTAL, Marc RENAUD, Alain SADOON, Laurent VOILLAT, Véronique DORVAUX, Cyrille HULIN, Gérard LEPEU, Jean-Luc HAROUSSEAU, Jean-Paul ESCHARD, Augustin FERRANT, Michel BLANC,

Frédéric MALOISEL, Hubert ORFEUVRE, Jean-François ROSSI, Isabelle AZAÏS, Mathieu MONCONDUIT, Philippe COLLET, Bruno ANGLARET, Ibrahim YAKOUB-AGHA, Marc WETTERWALD, Houchingue EGHBALI, Marie-Christine VEKEMANS, Hervé MAISONNEUVE, Jacques TRONCY, Bernard GROSBOIS, Chantal DOYEN, Antoine THYSS, Jérôme JAUBERT, Philippe CASASSUS, Béatrice THIELEMANS, Régis BATAILLE a INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYÉLOME (IFM) GROUP. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* [online]. 2006, **107**(4), 1292–1298. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2005-04-1588

- [64] RAJKUMAR, S. Vincent, Susanna JACOBUS, Natalie S. CALLANDER, Rafael FONSECA, David H. VESOLE, Michael E. WILLIAMS, Rafat ABONOUR, David S. SIEGEL, Michael KATZ, Philip R. GREIPP a EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* [online]. 2010, **11**(1), 29–37. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
- [65] WU, W., K. MERRIMAN, A. NABAHAH, N. SEVAL, D. SEVAL, H. LIN, M. WANG, M. H. QAZILBASH, V. BALADANDAYUTHAPANI, D. BERRY, R. Z. ORLOWSKI, M.-H. LEE a S.-C. J. YEUNG. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma. *British Journal of Cancer* [online]. 2014, **111**(3), 628–636. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2014.307
- [66] ATTAL, M., J. L. HAROUSSEAU, A. M. STOPPA, J. J. SOTTO, J. G. FUZIBET, J. F. ROSSI, P. CASASSUS, H. MAISONNEUVE, T. FACON, N. IFRAH, C. PAYEN a R. BATAILLE. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1996, **335**(2), 91–97. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199607113350204
- [67] BARLOGIE, B., S. JAGANNATH, K. R. DESIKAN, S. MATTOX, D. VESOLE, D. SIEGEL, G. TRICOT, N. MUNSHI, A. FASSAS, S. SINGHAL, J. MEHTA, E. ANAISSIE, D. DHODAPKAR, S. NAUCKE, J. CROMER, J. SAWYER, J. EPSTEIN, D. SPOON, D. AYERS, B. CHESON a J.

- CROWLEY. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1999, **93**(1), 55–65. ISSN 0006-4971.
- [68] CAVO, Michele, Maria Teresa PETRUCCI, Francesco Di RAIMONDO, Elena ZAMAGNI, Barbara GAMBERI, Claudia CRIPPA, Giulia MARZOCCHI, Mariella GRASSO, Stelvio BALLANTI, Donatella Iolanda VINCELLI, Paola TACCHETTI, Massimo OFFIDANI, Gianpietro SEMENZATO, Anna Marina LIBERATI, Anna PASCARELLA, Giulia BENEVOLO, Rossella TROIA, Angelo D. PALMAS, Nicola CANTORE, Rita RIZZI, Fortunato MORABITO, Mario BOCCADORO a Pieter SONNEVELD. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016, **128**(22), 991–991. ISSN 0006-4971, 1528-0020.
- [69] STADTMAUER, Edward A., Marcelo C. PASQUINI, Beth BLACKWELL, Kristin KNUST, Asad BASHEY, Steven M. DEVINE, Yvonne A. EFEBERA, Siddhartha GANGULY, Cristina GASPARETTO, Nancy GELLER, Sergio A. GIRALT, Parameswaran HARI, Mary M. HOROWITZ, John KORETH, Heather LANDAU, Philip L. MCCARTHY, Brian MCCLUNE, Courtney NELSON, Muzaffar H. QAZILBASH, Nina SHAH, David H. VESOLE, Ravi VIJ, Dan T. VOGL, George SOMLO a Amrita KRISHNAN. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*. 2016, **128**(22), LBA-1-LBA-1. ISSN 0006-4971, 1528-0020.
- [70] RADOCHA, Jakub, Vladimír MAISNAR, Alzbeta ZAVRELOVÁ, Melanie CERMANOVÁ, Miriam LÁNSKÁ, Miloslav KMONÍČEK, Ladislav JEBAVÝ, Milan BLÁHA, Jaroslav MALÝ a Pavel ZÁK. Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis. *Acta Medica (Hradec Králové)* /

Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové [online]. 2013, **56**(1), 9–13. ISSN 1211-4286. Dostupné z: doi:10.14712/18059694.2014.31

- [71] AUNER, Holger W., Laurent GARDERET a Nicolaus KRÖGER. Autologous haematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* [online]. 2015, **171**(4), 453–462. ISSN 1365-2141. Dostupné z: doi:10.1111/bjh.13608
- [72] PALUMBO, Antonio, Sara BRINGHEN, Maria Teresa PETRUCCI, Pellegrino MUSTO, Fausto ROSSINI, Martina NUNZI, Vito Michele LAUTA, Cesare BERGONZI, Anna BARBUI, Tommaso CARAVITA, Antonio CAPALDI, Patrizia PREGNO, Tommasina GUGLIELMELLI, Mariella GRASSO, Vincenzo CALLEA, Alessandra BERTOLA, Federica CAVALLO, Patrizia FALCO, Cecilia RUS, Massimo MASSAIA, Franco MANDELLI, Angelo Michele CARELLA, Enrico POGLIANI, Anna Marina LIBERATI, Franco DAMMACCO, Giovannino CICCONE a Mario BOCCADORO. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* [online]. 2004, **104**(10), 3052–3057. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2004-02-0408
- [73] FACON, Thierry, Jean Yves MARY, Cyrille HULIN, Lotfi BENBOUBKER, Michel ATTAL, Brigitte PEGOURIE, Marc RENAUD, Jean Luc HAROUSSEAU, Gaëlle GUILLERM, Carine CHALETEIX, Mamoun DIB, Laurent VOILLAT, Hervé MAISONNEUVE, Jacques TRONCY, Véronique DORVAUX, Mathieu MONCONDUIT, Claude MARTIN, Philippe CASASSUS, Jérôme JAUBERT, Henry JARDEL, Chantal DOYEN, Brigitte KOLB, Bruno ANGLARET, Bernard GROSBOIS, Ibrahim YAKOUB-AGHA, Claire MATHIOT, Hervé AVET-LOISEAU a INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYÉLOME. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2007, **370**(9594), 1209–1218. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)61537-2
- [74] MERZ, M., K. NEBEN, M. S. RAAB, S. SAUER, G. EGERER, M. HUNDEMER, D. HOSE, C. KUNZ, C. HEIß, A. D. HO, H. GOLDSCHMIDT a J. HILLENGASS. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma in the

- era of novel agents. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2014, **25**(1), 189–195. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdt509
- [75] SINGHAL, S., J. MEHTA, R. DESIKAN, D. AYERS, P. ROBERSON, P. EDDLEMON, N. MUNSHI, E. ANAISSIE, C. WILSON, M. DHODAPKAR, J. ZEDDIS a B. BARLOGIE. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1999, **341**(21), 1565–1571. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199911183412102
- [76] PARAVAR, Taraneh a Delphine J. LEE. Thalidomide: mechanisms of action. *International Reviews of Immunology* [online]. 2008, **27**(3), 111–135. ISSN 1563-5244. Dostupné z: doi:10.1080/08830180801911339
- [77] PALUMBO, Antonio, Patrizia FALCO, Maria Teresa AMBROSINI, Maria Teresa PETRUCCI, Pellegrino MUSTO, Tommaso CARAVITA, Patrizia PREGNO, Alessandra BERTOLA, Federica CAVALLO, Giovannino CICCONE a Mario BOCCADORO. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *European Journal of Haematology* [online]. 2005, **75**(5), 391–395. ISSN 0902-4441. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00533.x
- [78] PALUMBO, Antonio, Sara BRINGHEN, Tommaso CARAVITA, Emanuela MERLA, Vincenzo CAPPARELLA, Vincenzo CALLEA, Clotilde CANGIALOSI, Mariella GRASSO, Fausto ROSSINI, Monica GALLI, Lucio CATALANO, Elena ZAMAGNI, Maria Teresa PETRUCCI, Valerio DE STEFANO, Manuela CECCARELLI, Maria Teresa AMBROSINI, Ilaria AVONTO, Patrizia FALCO, Giovannino CICCONE, Anna Marina LIBERATI, Pellegrino MUSTO, Mario BOCCADORO a ITALIAN MULTIPLE MYELOMA NETWORK, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2006, **367**(9513), 825–831. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(06)68338-4

- [79] FOLDYNA, D., J. KAMELANDER, M. KREJČÍ a R. HÁJEK. [Desirable and undesirable effects of thalidomide in patients with multiple myeloma]. *Vnitřní Lekarství*. 2003, **49**(11), 859–868. ISSN 0042-773X.
- [80] MINARIK, Jiri, Viera SANDECKA, Vladimír MAISNAR, Evžen GREGORA, Ivan SPICKA, David STAROSTKA, Hana PLONKOVA, Jiri JARKOVSKY, Lenka WALTEROVA, Marek WROBEL, Dagmar ADAMOVA, Tomas PIKA, Hana MELICHAROVA, Ludek POUR, Jakub RADOCHA, Petr PAVLICEK, Jan STRAUB, Jaromir GUMULEC, Jaroslav BACOVSKY, Zdenek ADAM, Vlastimil SCUDLA a Roman HAJEK. 10 years of experience with thalidomide in multiple myeloma patients: report of the Czech Myeloma Group. *Leukemia Research* [online]. 2013, **37**(9), 1063–1069. ISSN 1873-5835. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2013.06.019
- [81] PALUMBO, A., C. RUS, J. B. ZELDIS, F. RODEGHIERO, M. BOCCADORO a ITALIAN MULTIPLE MYELOMA NETWORK, GIMEMA. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* [online]. 2006, **4**(8), 1842–1845. ISSN 1538-7933. Dostupné z: doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02059.x
- [82] GROVER, J. K., G. UPPAL a V. RAINA. The adverse effects of thalidomide in relapsed and refractory patients of multiple myeloma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002, **13**(10), 1636–1640. ISSN 0923-7534.
- [83] KROPFF, Martin, Honorata Giongco BAYLON, Jens HILLEGASS, Tadeusz ROBAK, Roman HAJEK, Peter LIEBISCH, Stefan GORANOV, Cyrille HULIN, Joan BLADÉ, Tommaso CARAVITA, Herve AVET-LOISEAU, Thomas M. MOEHLER, Claire PATTOU, Lela LUCY, Elisabeth KUEENBURG, Axel GLASMACHER, Robert ZERBIB a Thierry FACON. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* [online]. 2012, **97**(5), 784–791. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2011.044271

- [84] MAISNAR, Vladimír, Jakub RADOCHA, Tomáš BÜCHLER, Václav BLÁHA, Jaroslav MALÝ a Roman HÁJEK. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *European Journal of Haematology* [online]. 2007, **79**(4), 305–309. ISSN 0902-4441. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00930.x
- [85] RADOCHA, J. a V. MAISNAR. [Low-dose thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma]. *Vnitřní Lékařství*. 2007, **53**(2), 129–134. ISSN 0042-773X.
- [86] MOREAU, Philippe, Cyrille HULIN, Margaret MACRO, Denis CAILLOT, Carine CHALETEIX, Murielle ROUSSEL, Laurent GARDERET, Bruno ROYER, Sabine BRECHIGNAC, Mourad TIAB, Mathieu PUYADE, Martine ESCOFFRE, Anne-Marie STOPPA, Thierry FACON, Brigitte PEGOURIE, Driss CHAOUI, Arnaud JACCARD, Borhane SLAMA, Gerald MARIT, Karim LARIBI, Pascal GODMER, Odile LUYCX, Jean-Claude EISENMANN, Olivier ALLANGBA, Mamoun DIB, Carla ARAUJO, Jean FONTAN, Karim BELHADJ, Marc WETTERWALD, Véronique DORVAUX, Jean-Paul FERMAND, Philippe RODON, Brigitte KOLB, Sylvie GLAISNER, Jean-Valere MALFUSON, Pascal LENAIN, Laetitia BIRON, Lucie PLANCHE, Helene CAILLON, Herve AVET-LOISEAU, Thomas DEJOIE a Michel ATTAL. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* [online]. 2016, **127**(21), 2569–2574. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2016-01-693580
- [87] DAVIES, Faith a Rachid BAZ. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. *Blood Reviews* [online]. 2010, **24 Suppl 1**, S13-19. ISSN 1532-1681. Dostupné z: doi:10.1016/S0268-960X(10)70004-7
- [88] DIMOPOULOS, Meletios, Andrew SPENCER, Michael ATTAL, H. Miles PRINCE, Jean-Luc HAROUSSEAU, Anna DMOSZYNSKA, Jesus SAN MIGUEL, Andrzej HELLMANN, Thierry FACON, Robin FOÀ, Alessandro CORSO, Zvenyslava MASLIAK, Marta OLESNYCKYJ, Zhinuan YU, John PATIN, Jerome B. ZELDIS, Robert D. KNIGHT a MULTIPLE MYELOMA (010) STUDY INVESTIGATORS. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England*

Journal of Medicine [online]. 2007, **357**(21), 2123–2132. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa070594

- [89] WEBER, Donna M., Christine CHEN, Ruben NIESVIZKY, Michael WANG, Andrew BELCH, Edward A. STADTMAUER, David SIEGEL, Ivan BORRELLO, S. Vincent RAJKUMAR, Asher Alban CHANAN-KHAN, Sagar LONIAL, Zhinuan YU, John PATIN, Marta OLESNYCKYJ, Jerome B. ZELDIS, Robert D. KNIGHT a MULTIPLE MYELOMA (009) STUDY INVESTIGATORS. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2007, **357**(21), 2133–2142. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa070596
- [90] FACON, Thierry, Meletios A. DIMOPOULOS, Angela DISPENZIERI, John V. CATALANO, Andrew BELCH, Michele CAVO, Antonello PINTO, Katja WEISEL, Heinz LUDWIG, Nizar J. BAHLIS, Anne BANOS, Mourad TIAB, Michel DELFORGE, Jamie D. CAVENAGH, Catarina GERALDES, Je-Jung LEE, Christine CHEN, Albert ORIOL, Javier DE LA RUBIA, Darell WHITE, Daniel BINDER, Jin LU, Kenneth C. ANDERSON, Philippe MOREAU, Michel ATTAL, Aurore PERROT, Bertrand ARNULF, Lugui QIU, Murielle ROUSSEL, Eileen BOYLE, Salomon MANIER, Mohamad MOHTY, Herve AVET-LOISEAU, Xavier LELEU, Annette ERVIN-HAYNES, Guang CHEN, Vanessa HOUCK, Lotfi BENBOUBKER a Cyrille HULIN. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood* [online]. 2017. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2017-07-795047
- [91] DURIE, Brian G. M., Antje HOERING, Muneer H. ABIDI, S. Vincent RAJKUMAR, Joshua EPSTEIN, Stephen P. KAHANIC, Mohan THAKURI, Frederic REU, Christopher M. REYNOLDS, Rachael SEXTON, Robert Z. ORLOWSKI, Bart BARLOGIE a Angela DISPENZIERI. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2017, **389**(10068), 519–527. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
- [92] LONIAL, Sagar, Rachid BAZ, Arlene S. SWERN, Donna WEBER a Meletios A. DIMOPOULOS. Neutropenia Is a Predictable and Early Event in Affected Patients with

Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Lenalidomide in Combination with Dexamethasone. *Blood*. 2009, **114**(22), 2879–2879. ISSN 0006-4971, 1528-0020.

- [93] PALUMBO, A., S. V. RAJKUMAR, M. A. DIMOPOULOS, P. G. RICHARDSON, J. SAN MIGUEL, B. BARLOGIE, J. HAROUSSEAU, J. A. ZONDER, M. CAVO, M. ZANGARI, M. ATTAL, A. BELCH, S. KNOP, D. JOSHUA, O. SEZER, H. LUDWIG, D. VESOLE, J. BLADÉ, R. KYLE, J. WESTIN, D. WEBER, S. BRINGHEN, R. NIESVIZKY, A. WAAGE, M. VON LILIENFELD-TOAL, S. LONIAL, G. J. MORGAN, R. Z. ORLOWSKI, K. SHIMIZU, K. C. ANDERSON, M. BOCCADORO, B. G. DURIE, P. SONNEVELD, M. A. HUSSEIN a INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* [online]. 2008, **22**(2), 414–423. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/sj.leu.2405062
- [94] MARK, Tomer M., Morton COLEMAN a Ruben NIESVIZKY. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Research* [online]. 2014, **38**(5), 517–524. ISSN 1873-5835. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2014.02.008
- [95] SIEGEL, David S., Katja C. WEISEL, Meletios A. DIMOPOULOS, Rachid BAZ, Paul RICHARDSON, Michel DELFORGE, Kevin W. SONG, Jesus F. SAN MIGUEL, Philippe MOREAU, Hartmut GOLDSCHMIDT, Michele CAVO, Sundar JAGANNATH, Xin YU, Kevin HONG, Lars STERNAS, Mohamed ZAKI a Antonio PALUMBO. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials. *Leukemia & Lymphoma* [online]. 2016, **57**(12), 2833–2838. ISSN 1029-2403. Dostupné z: doi:10.1080/10428194.2016.1177181
- [96] MIGUEL, Jesus San, Katja WEISEL, Philippe MOREAU, Martha LACY, Kevin SONG, Michel DELFORGE, Lionel KARLIN, Hartmut GOLDSCHMIDT, Anne BANOS, Albert ORIOL, Adrian ALEGRE, Christine CHEN, Michele CAVO, Laurent GARDERET, Valentina IVANOVA, Joaquin MARTINEZ-LOPEZ, Andrew BELCH, Antonio PALUMBO, Stephen SCHEY, Pieter SONNEVELD, Xin YU, Lars STERNAS, Christian JACQUES, Mohamed ZAKI a Meletios DIMOPOULOS. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple

- myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* [online]. 2013, **14**(11), 1055–1066. ISSN 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
- [97] MOREAU, Philippe, Meletios A. DIMOPOULOS, Paul G. RICHARDSON, David S. SIEGEL, Michele CAVO, Paolo CORRADINI, Katja WEISEL, Michel DELFORGE, Peter O’GORMAN, Kevin SONG, Christine CHEN, Nizar BAHLLIS, Albert ORIOL, Markus HANSSON, Martin KAISER, Pekka ANTTILA, Reinier RAYMAKERS, Cristina JOAO, Gordon COOK, Lars STERNAS, Tsvetan BIYUKOV, Ana SLAUGHTER, Kevin HONG, Jennifer HERRING, Xin YU, Mohamed ZAKI a Jesus SAN-MIGUEL. Adverse event management in patients with relapsed and refractory multiple myeloma taking pomalidomide plus low-dose dexamethasone: A pooled analysis. *European Journal of Haematology* [online]. 2017, **99**(3), 199–206. ISSN 1600-0609. Dostupné z: doi:10.1111/ejh.12903
- [98] ADAMS, J. Proteasome inhibition in cancer: development of PS-341. *Seminars in Oncology*. 2001, **28**(6), 613–619. ISSN 0093-7754.
- [99] SAN MIGUEL, Jesús F., Rudolf SCHLAG, Nuriet K. KHUAGEVA, Meletios A. DIMOPOULOS, Ofer SHPILBERG, Martin KROPFF, Ivan SPICKA, Maria T. PETRUCCI, Antonio PALUMBO, Olga S. SAMOILOVA, Anna DMOSZYNSKA, Kudrat M. ABDULKADYROV, Rik SCHOTS, Bin JIANG, Maria-Victoria MATEOS, Kenneth C. ANDERSON, Dixie L. ESSELTINE, Kevin LIU, Andrew CAKANA, Helgi VAN DE VELDE, Paul G. RICHARDSON a VISTA TRIAL INVESTIGATORS. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2008, **359**(9), 906–917. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0801479
- [100] ORLOWSKI, Robert Z., Arnon NAGLER, Pieter SONNEVELD, Joan BLADÉ, Roman HAJEK, Andrew SPENCER, Jesús SAN MIGUEL, Tadeusz ROBAK, Anna DMOSZYNSKA, Noemi HORVATH, Ivan SPICKA, Heather J. SUTHERLAND, Alexander N. SUVOROV, Sen H. ZHUANG, Trilok PAREKH, Liang XIU, Zhilong YUAN, Wayne RACKOFF a Jean-Luc HAROUSSEAU. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple

- myeloma: combination therapy improves time to progression. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2007, **25**(25), 3892–3901. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2006.10.5460
- [101] LUDWIG, Heinz, Zdenek ADAM, Roman HAJEK, Richard GREIL, Elena TÓTHOVÁ, Felix KEIL, Eva Maria AUTZINGER, Josef THALER, Heinz GISSLINGER, Alois LANG, Miklós EGYED, Irene WOMASTEK a Niklas ZOJER. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2010, **28**(30), 4635–4641. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2010.28.1238
- [102] SONNEVELD, Pieter, Hervé AVET-LOISEAU, Sagar LONIAL, Saad USMANI, David SIEGEL, Kenneth C. ANDERSON, Wee-Joo CHNG, Philippe MOREAU, Michel ATTAL, Robert A. KYLE, Jo CAERS, Jens HILLENGASS, Jesús SAN MIGUEL, Niels W. C. J. VAN DE DONK, Hermann EINSELE, Joan BLADÉ, Brian G. M. DURIE, Hartmut GOLDSCHMIDT, María-Victoria MATEOS, Antonio PALUMBO a Robert ORLOWSKI. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* [online]. 2016, **127**(24), 2955–2962. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2016-01-631200
- [103] MINARIK, Jiri, Petr PAVLICEK, Ludek POUR, Tomas PIKA, Vladimir MAISNAR, Ivan SPICKA, Jiri JARKOVSKY, Marta KREJCI, Jaroslav BACOVSKY, Jakub RADOCHA, Jan STRAUB, Petr KESSLER, Marek WROBEL, Lenka WALTEROVA, Michal SYKORA, Jarmila OBERNAUEROVA, Lucie BROZOVA, Evzen GREGORA, Dagmar ADAMOVA, Jaromir GUMULEC, Zdenek ADAM, Vlastimil SCUDLA, Roman HAJEK a CZECH MYELOMA GROUP. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PloS One* [online]. 2015, **10**(4), e0123866. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0123866
- [104] STEWART, A. Keith, S. Vincent RAJKUMAR, Meletios A. DIMOPOULOS, Tamás MASSZI, Ivan ŠPIČKA, Albert ORIOL, Roman HÁJEK, Laura ROSIÑOL, David S. SIEGEL, Georgi G. MIHAYLOV, Vesselina GORANOVA-MARINOVA, Péter RAJNICS, Aleksandr SUVOROV,

- Ruben NIESVIZKY, Andrzej J. JAKUBOWIAK, Jesus F. SAN-MIGUEL, Heinz LUDWIG, Michael WANG, Vladimír MAISNAR, Jiri MINARIK, William I. BENSINGER, Maria-Victoria MATEOS, Dina BEN-YEHUDA, Vishal KUKRETI, Naseem ZOJWALLA, Margaret E. TONDA, Xinqun YANG, Biao XING, Philippe MOREAU, Antonio PALUMBO a ASPIRE INVESTIGATORS. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2015, **372**(2), 142–152. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1411321
- [105] CHARI, Ajai, A. Keith STEWART, Stuart D. RUSSELL, Philippe MOREAU, Joerg HERRMANN, Jose BANCHS, Roman HAJEK, John GROARKE, Alexander R. LYON, George N. BATTY, Sunhee RO, Mei HUANG, Karim S. ISKANDER a Daniel LENIHAN. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Advances* [online]. 2018, **2**(13), 1633–1644. ISSN 2473-9537. Dostupné z: doi:10.1182/bloodadvances.2017015545
- [106] MOREAU, Philippe, Tamás MASSZI, Norbert GRZASKO, Nizar J. BAHLLIS, Markus HANSSON, Ludek POUR, Irwindeep SANDHU, Peter GANLY, Bartrum W. BAKER, Sharon R. JACKSON, Anne-Marie STOPPA, David R. SIMPSON, Peter GIMSING, Antonio PALUMBO, Laurent GARDERET, Michele CAVO, Shaji KUMAR, Cyrille TOUZEAU, Francis K. BUADI, Jacob P. LAUBACH, Deborah T. BERG, Jianchang LIN, Alessandra DI BACCO, Ai-Min HUI, Helgi VAN DE VELDE, Paul G. RICHARDSON a TOURMALINE-MM1 STUDY GROUP. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **374**(17), 1621–1634. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1516282
- [107] DIMOPOULOS, Meletios A., Francesca GAY, Fredrik H. SCHJESVOLD, Meral BEKSAC, Roman HAJEK, Katja WEISEL, Hartmut GOLDSCHMIDT, Vladimir MAISNAR, Philippe MOREAU, Chang-Ki MIN, Agnieszka PLUTA, Wee Joo CHNG, Martin KAISER, Sonja ZWEEGMAN, Maria-Victoria MATEOS, Andrew SPENCER, Shinsuke IIDA, Gareth MORGAN, Zhaoyang TENG, Kaveri SURYANARAYAN, Tomas SKACEL, Ajeeta B. DASH, Richard LABOTKA a S. Vincent RAJKUMAR. Maintenance Therapy with the Oral Proteasome Inhibitor (PI) Ixazomib Significantly Prolongs Progression-Free Survival

- (PFS) Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Phase 3 Tourmaline-MM3 Trial. *Blood* [online]. 2018, **132**(Suppl 1), 301–301. ISSN 0006-4971, 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2018-99-112079
- [108] LONIAL, Sagar, Brendan M. WEISS, Saad Z. USMANI, Seema SINGHAL, Ajai CHARI, Nizar J. BAHLIS, Andrew BELCH, Amrita KRISHNAN, Robert A. VESCIO, Maria Victoria MATEOS, Amitabha MAZUMDER, Robert Z. ORLOWSKI, Heather J. SUTHERLAND, Joan BLADÉ, Emma C. SCOTT, Albert ORIOL, Jesus BERDEJA, Mecide GHARIBO, Don A. STEVENS, Richard LEBLANC, Michael SEBAG, Natalie CALLANDER, Andrzej JAKUBOWIAK, Darrell WHITE, Javier DE LA RUBIA, Paul G. RICHARDSON, Steen LISBY, Huaibao FENG, Clarissa M. UHLAR, Imran KHAN, Tahamtan AHMADI a Peter M. VOORHEES. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2016, **387**(10027), 1551–1560. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
- [109] PALUMBO, Antonio, Asher CHANAN-KHAN, Katja WEISEL, Ajay K. NOOKA, Tamas MASSZI, Meral BEKSAC, Ivan SPICKA, Vania HUNGRIA, Markus MUNDER, Maria V. MATEOS, Tomer M. MARK, Ming QI, Jordan SCHECTER, Himal AMIN, Xiang QIN, William DERAEDT, Tahamtan AHMADI, Andrew SPENCER, Pieter SONNEVELD a CASTOR INVESTIGATORS. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **375**(8), 754–766. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1606038
- [110] DIMOPOULOS, Meletios A., Albert ORIOL, Hareth NAHI, Jesus SAN-MIGUEL, Nizar J. BAHLIS, Saad Z. USMANI, Neil RABIN, Robert Z. ORLOWSKI, Mieczyslaw KOMARNICKI, Kenshi SUZUKI, Torben PLESNER, Sung-Soo YOON, Dina BEN YEHUDA, Paul G. RICHARDSON, Hartmut GOLDSCHMIDT, Donna REECE, Steen LISBY, Nushmia Z. KHOKHAR, Lisa O’ROURKE, Christopher CHIU, Xiang QIN, Mary GUCKERT, Tahamtan AHMADI, Philippe MOREAU a POLLUX INVESTIGATORS. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal*

of Medicine [online]. 2016, **375**(14), 1319–1331. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1607751

- [111] MATEOS, María-Victoria, Meletios A. DIMOPOULOS, Michele CAVO, Kenshi SUZUKI, Andrzej JAKUBOWIAK, Stefan KNOP, Chantal DOYEN, Paulo LUCIO, Zsolt NAGY, Polina KAPLAN, Ludek POUR, Mark COOK, Sebastian GROSICKI, Andre CREPALDI, Anna M. LIBERATI, Philip CAMPBELL, Tatiana SHELEKHOVA, Sung-Soo YOON, Genadi IOSAVA, Tomoaki FUJISAKI, Mamta GARG, Christopher CHIU, Jianping WANG, Robin CARSON, Wendy CRIST, William DERAEDT, Huong NGUYEN, Ming QI, Jesus SAN-MIGUEL a ALCYONE TRIAL INVESTIGATORS. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **378**(6), 518–528. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1714678
- [112] FACON, Thierry, Shaji K. KUMAR, Torben PLESNER, Robert Z. ORLOWSKI, Philippe MOREAU, Nizar BAHLIS, Supratik BASU, Hareth NAHI, Cyrille HULIN, Hang QUACH, Hartmut GOLDSCHMIDT, Michael O'DWYER, Aurore PERROT, Christopher P. VENNER, Katja WEISEL, Joseph R. MACE, Tahamtan AHMADI, Christopher CHIU, Jianping WANG, Rian Van RAMPENBERGH, Clarissa M. UHLAR, Rachel KOBOS, Ming QI a Saad Z. USMANI. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood* [online]. 2018, **132**(Suppl 1), LBA-2-LBA-2. ISSN 0006-4971, 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2018-120737
- [113] LONIAL, Sagar, Meletios DIMOPOULOS, Antonio PALUMBO, Darrell WHITE, Sebastian GROSICKI, Ivan SPICKA, Adam WALTER-CRONECK, Philippe MOREAU, Maria-Victoria MATEOS, Hila MAGEN, Andrew BELCH, Donna REECE, Meral BEKSAC, Andrew SPENCER, Heather OAKERVEE, Robert Z. ORLOWSKI, Masafumi TANIWAKI, Christoph RÖLLIG, Hermann EINSELE, Ka Lung WU, Anil SINGHAL, Jesus SAN-MIGUEL, Morio MATSUMOTO, Jessica KATZ, Eric BLEICKARDT, Valerie POULART, Kenneth C. ANDERSON, Paul RICHARDSON a ELOQUENT-2 INVESTIGATORS. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*

- [online]. 2015, **373**(7), 621–631. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1505654
- [114] GAVRIATOPOULOU, Maria, Despoina FOTIOU, Ioannis NTANASIS-STATHOPOULOS, Efsthios KASTRITIS, Evangelos TERPOS a Meletios Athanasios DIMOPOULOS. How I treat elderly patients with plasma cell dyscrasias. *Aging* [online]. 2018, **10**(12), 4248–4268. ISSN 1945-4589. Dostupné z: doi:10.18632/aging.101707
- [115] BROZOVA, L., D. SCHWARZ, I. SNABL, J. KALINA, B. PAVLICKOVA, M. KOMENDA, J. JARKOVSKÝ, P. NĚMEC, D. HORINEK, Z. STEFANIKOVA, L. POUR, R. HÁJEK a V. MAISNAR. Czech Registry of Monoclonal Gammopathies - Technical Solution, Data Collection and Visualisation. *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti* [online]. 2017, **30**(Supplementum2), 43–50. ISSN 0862-495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko20172S43
- [116] RAJKUMAR, S. Vincent, Jean-Luc HAROUSSEAU, Brian DURIE, Kenneth C. ANDERSON, Meletios DIMOPOULOS, Robert KYLE, Joan BLADE, Paul RICHARDSON, Robert ORLOWSKI, David SIEGEL, Sundar JAGANNATH, Thierry FACON, Hervé AVET-LOISEAU, Sagar LONIAL, Antonio PALUMBO, Jeffrey ZONDER, Heinz LUDWIG, David VESOLE, Orhan SEZER, Nikhil C. MUNSHI, Jesus SAN MIGUEL a INTERNATIONAL MYELOMA WORKSHOP CONSENSUS PANEL 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* [online]. 2011, **117**(18), 4691–4695. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2010-10-299487
- [117] KNAUF, Wolfgang, Ali ALDAOUD, Ulrich HUTZSCHENREUTER, Martine KLAUSMANN, Stephanie DILLE, Natalie WETZEL, Martina JÄNICKE, Norbert MARSCHNER a AND THE TLN-GROUP (TUMOUR REGISTRY LYMPHATIC NEOPLASMS). Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Annals of Hematology* [online]. 2018, **97**(12), 2437–2445. ISSN 1432-0584. Dostupné z: doi:10.1007/s00277-018-3449-8

- [118] BLIMARK, Cecilie Hveding, Ingemar TURESSON, Anna GENELL, Lucia AHLBERG, Bo BJÖRKSTRAND, Kristina CARLSON, Karin FORSBERG, Gunnar JULIUSSON, Olle LINDER, Ulf-Henrik MELLQVIST, Hareth NAHI, Sigurdur Y. KRISTINSSON a for the Swedish Myeloma REGISTRY. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008–2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica* [online]. 2018, **103**(3), 506–513. ISSN 0390-6078, 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2017.178103
- [119] MOHTY, Mohamad, Evangelos TERPOS, Maria-Victoria MATEOS, Michele CAVO, Sandra LEJNIECE, Meral BEKSAC, Mohamed Amine BEKADJA, Wojciech LEGIEC, Meletios DIMOPOULOS, Svetlana STANKOVIC, Maria Soledad DURÁN, Valerio DE STEFANO, Alessandro CORSO, Yulia KOCHKAREVA, Edward LAANE, Christian BERTHOU, Hans SALWENDER, Zvenyslava MASLIAK, Valdas PEČELIŪNAS, Wolfgang WILLENBACHER, João SILVA, Vernon LOUW, Damir NEMET, Zita BORBÉNYI, Uri ABADI, Robert Schou PEDERSEN, Peter ČERNELČ, Anna POTAMIANOU, Catherine COUTURIER, Caroline FEYS, Florence THORET-BAUCHET, Mario BOCCADORO a EMMOS INVESTIGATORS. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* [online]. 2018, **18**(10), e401–e419. ISSN 2152-2669. Dostupné z: doi:10.1016/j.clml.2018.06.018
- [120] AUNER, Holger W., Simona IACOBELLI, Giulia SBIANCHI, Cora KNOL-BOUT, Didier BLAISE, Nigel H. RUSSELL, Jane F. APPERLEY, David POHLREICH, Paul V. BROWNE, Guido KOBBE, Cecilia ISAKSSON, Stig LENHOFF, Christof SCHEID, Cyrille TOUZEAU, Esa JANTUNEN, Achilles ANAGNOSTOPOULOS, Ibrahim YAKOUB-AGHA, Alina TANASE, Nicolaas SCHAAP, Wieslaw WIKTOR-JEDRZEJCZAK, Marta KREJCI, Stefan O. SCHÖNLAND, Curly MORRIS, Laurent GARDERET a Nicolaus KRÖGER. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* [online]. 2018, **103**(3), 514–521. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2017.181339

- [121] GARDERET, Laurent, Eric BEOHOU, Denis CAILLOT, Anne Marie STOPPA, Cyrille TOUZEAU, Marie Lorraine CHRETIEN, Lionel KARLIN, Philippe MOREAU, Jean FONTAN, Didier BLAISE, Emmanuelle POLGE, Mor Seny GUEYE, Souhila IKHLEF, Zora MARJANOVIC, Myriam LABOPIN a Mohamad MOHTY. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica* [online]. 2016, **101**(11), 1390–1397. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2016.150334
- [122] BADROS, A., B. BARLOGIE, E. SIEGEL, C. MORRIS, R. DESIKAN, M. ZANGARI, A. FASSAS, E. ANAISSIE, N. MUNSHI a G. TRICOT. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British Journal of Haematology*. 2001, **114**(3), 600–607. ISSN 0007-1048.
- [123] DHAKAL, Binod, Ariel NELSON, Guru Subramanian GURU MURTHY, Raphael FRASER, Daniel EASTWOOD, Mehdi HAMADANI, Marcello PASQUINI, Anita D’SOUZA a Parameswaran HARI. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* [online]. 2017, **17**(3), 165–172. ISSN 2152-2669. Dostupné z: doi:10.1016/j.clml.2016.11.006
- [124] KAPOOR, P., S. V. RAJKUMAR, A. DISPENZIERI, M. A. GERTZ, M. Q. LACY, D. DINGLI, J. R. MIKHAEL, V. ROY, R. A. KYLE, P. R. GREIPP, S. KUMAR a S. J. MANDREKAR. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* [online]. 2011, **25**(4), 689–696. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/leu.2010.313
- [125] MORABITO, Fortunato, Sara BRINGHEN, Alessandra LAROCCA, Pierre WIJERMANS, Maria VICTORIA MATEOS, Peter GIMSING, Carla MAZZONE, Daniela GOTTARDI, Paola OMEDEÈ, Sonja ZWEEGMAN, Juan JOSÉ LAHUERTA, Renato ZAMBELLO, Pellegrino MUSTO, Valeria MAGAROTTO, Martijn SCHAAFSMA, Albert ORIOL, Gunnar JULIUSSON, Chiara CERRATO, Lucio CATALANO, Massimo GENTILE, Ana ISABEL TUREL, Anna MARINA LIBERATI, Maide CAVALLI, Davide ROSSI, Roberto PASSERA, Stefano ROSSO, Meral BEKSAC, Michele CAVO, Anders WAAGE, Jesus SAN MIGUEL,

- Mario BOCCADORO, Pieter SONNEVELD, Antonio PALUMBO a Massimo OFFIDANI. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *American Journal of Hematology* [online]. 2014, **89**(4), 355–362. ISSN 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.23641
- [126] GENTILE, Massimo, Valeria MAGAROTTO, Massimo OFFIDANI, Pellegrino MUSTO, Sara BRINGHEN, Maria TERESA PETRUCCI, Francesca GAY, Alessandra LAROCCA, Giuseppina UCCELLO, Annamaria PETRUNGARO, Ernesto VIGNA, Rosa GRECO, Anna GRAZIA RECCHIA, Giovanni TRIPEPI, Roberto RIA, Francesco DI RAIMONDO, Antonio PALUMBO a Fortunato MORABITO. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *American Journal of Hematology* [online]. 2017, **92**(3), 244–250. ISSN 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.24621
- [127] PAIVA, Bruno. Immunofixation (IF) in Urine Is Really Necessary to Define Complete Remission in Multiple Myeloma (MM)? a Subanalysis from the Pethema/GEM2012MENOS65 Phase III Clinical Trial. In: *60th Annual Meeting and Exposition (December 1-4, 2018)* [online]. B.m.: ASH, 2018 [vid.2019-01-16]. Dostupné z: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper115050.html>
- [128] YONG, Kwee, Michel DELFORGE, Christoph DRIESSEN, Leah FINK, Alain FLINOIS, Sebastian GONZALEZ-MCQUIRE, Reza SAFAEI, Lionel KARLIN, Maria-Victoria MATEOS, Marc S. RAAB, Paul SCHOEN a Michele CAVO. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British Journal of Haematology* [online]. 2016, **175**(2), 252–264. ISSN 1365-2141. Dostupné z: doi:10.1111/bjh.14213
- [129] ENGELHARDT, Monika, Sandra Maria DOLD, Gabriele IHORST, Alexander ZOBEL, Mandy MÖLLER, Heike REINHARDT, Stefanie HIEKE, Martin SCHUMACHER a Ralph WÄSCH. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* [online]. 2016, **101**(9), 1110–1119. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2016.148189

- [130] ENGELHARDT, Monika, Anne-Saskia DOMM, Sandra Maria DOLD, Gabriele IHORST, Heike REINHARDT, Alexander ZOBBER, Stefanie HIEKE, Corine BAAYEN, Stefan Jürgen MÜLLER, Hermann EINSELE, Pieter SONNEVELD, Ola LANDGREN, Martin SCHUMACHER a Ralph WÄSCH. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* [online]. 2017, **102**(5), 910–921. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2016.162693

10 Seznam tabulek a vyobrazení

Tab 2.1 Klasifikace monoklonálních gamapatií (dle Kyle 2006).....	13
Tab 2.2 Přehled častých genetických odchylek u MM a jejich význam.....	16
Tab 2.3 Diagnostická kritéria MM dle IMWG 2014.....	17
Tab 2.4 Rozdíly mezi stringend a konvenční kompletní remisí.....	18
Tab 2.5 Systém stážování dle Durieho-Salmona	22
Tab 2.6 ISS stážovací systém	23
Tab 2.7 R-ISS stážovací systém.....	23
Tab 2.8 WHO/ECOG výkonnostní stav.....	25
Tab 3.1 Možná redukce dávek u pacientů s rizikem komplikací, dle [114]	39
Tab 3.2 Řešení možných nežádoucích událostí dle [114].....	40
Tab 6.1 Základní charakteristiky pacientů	47
Tab 6.2 Důvody zahájení 1. linie terapie	48
Tab 6.3 První léčebná linie	52
Tab 6.4 Nutnost změny indukční léčby.....	52
Tab 6.5 Léčba 2. linie	53
Tab 6.6 Základní charakteristiky podle indukčních režimů	54
Tab 6.7 Základní charakteristiky podle provedení ASCT	55
Tab 6.8 Léčebné intervaly (OS, TTP a PFS) u všech nemocných – detailní přehled	56
Tab 6.9 Celkové přežití podle indukčního režimu – detailní přehled.....	56
Tab 6.10 Doba do progresu podle indukčního režimu – detailní přehled	57
Tab 6.11 Přežití bez progresu podle indukčního režimu – detailní přehled	57
Tab 6.12 OS, TTP a PFS podle provedení ASCT	58
Tab 6.13 Odpověď na 1. linii léčby	64
Tab 6.14 Odpověď na 1. linii léčby podle použitého léku	65
Tab 6.15 OS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled	67
Tab 6.16 TTP podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled	68
Tab 6.17 PFS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled	69
Tab 6.18 OS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky	71
Tab 6.19 TTP podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky	73
Tab 6.20 PFS podle konečné léčebné odpovědi – detailní přehled pro jednotlivé léky	75

Tab 6.21 Důvody ukončení léčby – celkový přehled	77
Tab 6.22 Důvody ukončení léčby dle použitého režimu.....	77
Tab 6.23 Toxicita indukčního režimu.....	78
Tab 6.24 Toxicity režimu podle použitého léku	79
Tab 6.25 OS pacientů podle rizikového skóre podle léku použitého v 1. Linii léčby	81
Obrázek 2.1 PFS pacientů MRD flow negativní versus pozitivní (nepublikováno)	20
Obrázek 2.2 OS pacientů v kompletní remisi onemocnění (nepublikováno)	20
Obrázek 2.3 Porovnání OS pacientů nad 70 let (modrá křivka) a nemocných pod 70 let (červená křivka) (data FNHK, nepublikováno)	24
Obrázek 3.1 Schéma optimální sekvence terapie MM.....	29
Obrázek 3.2 Příklady možných režimů pro danou léčebnou strategii mladších nemocných...30	
Obrázek 3.3 Příklady možných režimů pro danou léčebnou strategii starších nemocných.....30	
Obrázek 3.4 Přístup k léčbě starších nemocných.....	41
Obrázek 6.1 OS u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B)	59
Obrázek 6.2 TTP u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B).....	60
Obrázek 6.3 PFS u všech pacientů (A) a podle provedení ASCT (B).....	61
Obrázek 6.4 OS (A), TTP (B) a PFS (C) podle použitého indukčního režimu	62
Obrázek 6.5 Léčebné intervaly podle léčebné odpovědi (A) OS, (B) TTP, (C) PFS	66
Obrázek 6.6 OS podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie	70
Obrázek 6.7 TTP podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie	72
Obrázek 6.8 PFS podle finální léčebné odpovědi (A–F) a indukční terapie.....	74
Obrázek 6.9 OS nemocných v jednotlivých rizikových skupinách.....	80

11 Přílohy – nejvýznamnější publikace autora

1. RADOCHA, J.; HÁJEK, R.; BROŽOVÁ, L. et al. Simplified novel prognostic score for real-life older adults with multiple myeloma-registry-based analysis. *Ann Hematol*, 2018, doi: 10.1007/s00277-018-3568-2. [Epub ahead of print] (IF=2,845)
2. RADOCHA, J.; MAISNAR, V. POUR, L. et al. Validation of multiple myeloma risk stratification indices in routine clinical practice: Analysis of data from the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies. *Cancer Med*, 2018, vol. 7, p.:4132-4145. (IF=3,202)
3. RADOCHA, J.; PATEROVÁ, P.; ZAVŘELOVÁ, A. et al. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with hematologic malignancy: Single center experience. *Folia Microbiol (Praha)*, 2018, vol. 63, p. 141-146. (IF=1,311)
4. RADOCHA, J.; POUR, L.; PIKA, T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol*, 2016, vol. 96, p. 119–127. (IF=2,595)
5. ZAVRELOVA, A.; PATEROVA, P.; GABALEC, F. et al. Ciprofloxacin prophylaxis during autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients with a high rate of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacteria colonization. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2018, doi: 10.5507/bp.2018.047. [Epub ahead of print] (IF=1,087)
6. ZAVRELOVA, A.; RADOCHA, J.; PLISKOVA, L. et al. Detection of cytomegalovirus DNA in fecal samples as a method for CMV enterocolitis diagnosis after allogeneic stem cell transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2018, vol. 162, p. 227-231. (IF=1,087)
7. JURCZYSZYN, A.; RADOCHA, J.; DAVILA, J. et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*, 2018, vol., 180, p. 831-839. (IF=5,128)
8. MAISNAR, V.; RADOCHA, J.; BÜCHLER, T. et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol*, 2007, vol. 79, p. 305–309. (IF=2,595)
9. RADOCHOVA, V.; RADOCHA, J.; NOVA, M. et al. NK/T-cell lymphoma nasal type with an unusual clinical course. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014, vol. 80, p. 564–566. (IF=2,229)

10. RUDOLF, E.; RADOCHA, J.; CERVINKA, M. et al. Combined effect of sodium selenite and camptothecin on cervical carcinoma cells. *Neoplasma*, 2004, vol. 51, p. 127–135. (IF=1,969)
11. RUDOLF, E.; RUDOLF, K.; RADOCHA, J. et al. The role of intracellular zinc in modulation of life and death of Hep-2 cells. *Biometals*, 2003, vol. 16, p. 295–309. (IF=2,478)