

14. Mnohočetný myelom

Roman Hájek, Jakub Radocha, Jiří Minařík, Luděk Pour, Ivan Špička, Alexandra Jungová, Petr Pavlíček, Evžen Gregora, Adriana Heindorfer, Petr Kessler, Lukáš Stejskal, Michal Sýkora, Jana Ullrychová, Marek Wróbel, Tomáš Jelínek, Hana Plonková a Vladimír Maisnar

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové Myelomové sekce ČHS a České myelomové skupiny.

14.1. Charakteristika onemocnění

Mnohočetný myelom (MM) je lymfoproliferativní onemocnění charakterizované klonální proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk v kostní dřeni, útlakem fyziologické krvetvorby, přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru a nebo v moči a osteolytickým postižením skeletu. Pro stanovení diagnózy MM je nezbytný průkaz přítomnosti klonální populace plazmatických buněk v kostní dřeni. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu dělí MM na secernující (sekreční) a nesecernující typ. Rozvoj onemocnění u pacienta zásadně ovlivňuje jeho genetická výbava, mikroprostředí kostní dřene a exogenní činitelé (Bianchi and Munshi, 2015). MM patří mezi tři nejčastější krevní nádorová onemocnění s incidencí v České republice 4,8 případu na 100 000 obyvatel. Medián věku při stanovení diagnózy je 68 let u mužů a 70 let u žen (Malúšková et al., 2017). U většiny nemocných se po léčbě vstupní fáze onemocnění vyskytuje nová aktivita nemoci při opakovaných relapsech. V roce 2023 lze říct, že MM může být vyléčitelný za příznivých prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby (Barlogie et al., 2014). MM v relapsu či progresi již není stávajícími léčebnými možnostmi vyléčitelný, avšak s využitím nových vysoce účinných léků se prognóza stále zlepšuje. Asi 40 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy (Hájek et al., 2018).

14.2. Kritéria pro stanovení diagnózy a klinického stádia mnohočetného myelomu

14.2.1. Stanovení diagnózy mnohočetného myelomu

Základní charakteristikou MM zůstává přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (MIg, dříve paraprotein, M-protein) v séru či v moči, který však již není podmínkou pro stanovení diagnózy a může být přítomen i u relativně benigní jednotky tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance), ale i u dalších závažných chorob: AL-amyloidózy, u B buněčných non-hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinémie a chronické lymfocytární leukémie) či u jiných, nenádorových stavů. Stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je založeno na aktuálních kritériích International Myeloma Working Group (IMWG) (Rajkumar et al. 2014). Z hlediska diferenciální diagnostiky a indikace k zahájení terapie mnohočetného myelomu (MM) je nezbytné odlišit monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS), asymptomatickou a symptomatickou formu mnohočetného myelomu (dle aktuálních IMWG doporučení se používá opět termín doutnající MM a MM jako takový), formulace jednoznačně odlišuje stav vyžadující léčbu a je vhodné toto názvosloví dále používat. Srovnání diagnostických kritérií těchto jednotek je uvedeno v tabulce 14.1., diagnostická kritéria pro monoklonální gamapatie nejasného významu a související plazmocelulární dyskrázie jsou uvedena v tabulce 14.2.

Tabulka 14.1. Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického mnohočetného myelomu (upraveno podle doporučení International Myeloma Working Group)

MGUS	DOUTNAJÍCÍ MYELOM	MNOHOČETNÝ MYELOM
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni <10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).	a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni 10 - 59%	V kostní dřeni je přítomno ≥ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně. Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni <10 %, koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru > 30 g/l a je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem.

Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem nebo jsou přítomny biomarkery malignity - infiltrace kostní dřene ≥ 60 % klon. plazmocytů nebo poměr postiž./nepostižených FLC v séru ≥ 100 nebo >1 ložisko při MRI (tak jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“)
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.		Symptomatický nesekreční myelom Infiltrace kostní dřene ≥ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale se známkami poškození orgánů.

Tabulka 14.2. IMWG kritéria pro stanovení diagnózy monoklonální gamapatie nejasného významu a souvisejících plazmatických dyskrázií (*International Myeloma Working Group, 2014*).

	Definice [†]
Non Ig-M monoklonální gamapatie nejasného významu ¹⁰	M-Ig v séru (non Ig-M typ) < 30 g/l
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které mohou souviset s proliferací plazmatických buněk
Ig-M monoklonální gamapatie nejasného významu ¹¹	M-Ig v séru < 30 g/l
	Lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřene < 10%
	Není přítomna anémie, B-symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegálie či jiné postižení cílových orgánů související s lymfoproliferativním onemocněním

Light-chain gamapatie nejasného významu ^{8,12}	Abnormální poměr FLC (< 0.26 či > 1.65)
	Zvýšená hodnota patologického FLC (zvýšená κ FLC u pacientů s poměrem > 1.65 a zvýšená λ u pacientů s poměrem < 0.26)
	Neprokázaná existence těžkých řetězců imunofixačním vyšetřením
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které mohou souviset s proliferací plazmatických buněk
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	M-Ig v moči < 500 mg/24h
Solitární plazmocytom ¹³⁻¹⁶	Biopsicky prokázané solitární ložisko kosti či měkkých tkání (s klonálními plazmocyty)
	Normální kostní dřev bez průkazu klonálních plazmocytů
	Normální nález na rentgenu skeletu a MRI (či CT) páteře a pánve (mimo solitární ložisko)
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které může souviset se proliferativním onemocněním lymfoplazmatických buněk
Solitární plazmocytom s minimálním postižením kostní dřevě ^{†13-16}	Biopsicky prokázané solitární ložisko kosti či měkkých tkání (s klonálními plazmocyty)
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	Normální nález na rentgenu skeletu a MRI (či CT) páteře a pánve (mimo solitární ložisko)
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které může souviset se proliferativním onemocněním lymfoplazmatických buněk
POEMS syndrom ^{‡11,17}	Polyneuropatie
	Proliferativní onemocnění klonálních plazmatických buněk (téměř výhradně λ)
	Jedno z následujících tří hlavních kritérií:
	Sklerotizovaná kostní léze
	Castlemanova choroba
	Zvýšené hodnoty VEGFA§
	Jedno z následujících šesti vedlejších kritérií:
	Organomegálie (splenomegálie, hepatomegálie, lymfadenopatie)
	Extravaskulární retence tekutin (otoky, pleurální výpotek, ascites)

	Endokrinopatie (nadledvin, štítné žlázy, hypofýzy, pohlavních žláz, příštítných tělísek, slinivky břišní†)
	Kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomerulární hemangiom, plethora, akrocyanóza, návaly, bílé nehty)
	Papilledema
	Trombocytóza/polycytemie
Systémová AL amyloidóza ** ^{11,18}	Syndrom způsobený přítomností a ukládáním amyloidu v cílových tkáních (např. poškození renální, jaterní, srdeční, gastrointestinální či periferního nervového systému)
	Pozitivní výsledek barvení vzorku tkáně kongo červení (aspirát tuku, kostní dřeň, orgánová biopsie)
	Průkaz amyloidózy z lehkých řetězců stanovený přímým vyšetřením amyloidu proteomickou analýzou za užití hmotnostní spektrofotometrie, imunofluorescenčního vyšetření nebo imunohistochemického vyšetření
	Důkaz plazmocelulární dyskrázie (M-Ig v séru či moči, abnormální FLC poměr či klonální plazmocyty v kostní dřeni)

IgM = imunoglobulin M, AL = amyloidóza z lehkých řetězců, AHL = amyloidóza z těžkých a lehkých řetězců, FLC = volné lehké řetězce. *Vyšetření kostní dřene může být odloženo u pacientů s nízkou rizikovou monoklonální gamapatií nejasného významu (IgG typ, M-Ig v séru < 15 g/l, normální poměr FLC) u kterých se nevyskytují klinické projevy mnohočetného myelomu. † Solitární plazmocytom s > 10 % klonálních plazmocytů je považován za mnohočetný myelom. ‡ Ne všichni pacienti splňující tato kritéria jsou nemocní POEMS syndromem; příznaky by měly mít souvislost a existovat bez jiné zjevné příčiny. Anémie či trombocytopenie jsou výrazně nezvyklé u tohoto onemocnění, pokud nejde o Castlemanovu nemoc. § Zdrojová data nedefinují optimální hraniční hodnotu pro zhodnocení elevace VEGFA hladin. Navrhujeme, aby se za zvýšené VEGFA hodnoty považovaly hodnoty, které třikrát až čtyřikrát překračují standardní meze. Ke splnění tohoto kritéria je nutno, aby byl pacient diagnostikován s jiným onemocněním, než je diabetes či hypotyreóza, jelikož tato dvě onemocnění jsou v populaci obvyklá. Pacienti s AL amyloidózou, kteří také splní kritéria onemocnění mnohočetným myelomem jsou považováni za nemocné s oběma nemocemi. ** 2-3 % pacientů s AL amyloidózou nesplní kritéria důkazu onemocnění monoklonálních plazmocytů, diagnóza AL amyloidózy musí v těchto případech stanovena pozorně a opatrně. †† Všechna uvedená kritéria musí být splněna pro stanovení diagnózy.

14.2.2. CRAB

Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem „CRAB“ – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie a kostního poškození dle International Myeloma Working Group – tabulka 14.3.

Tabulka 14.3. CRAB - Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (*International Myeloma Working Group, 2014*).

<p>C - hyperkalcemie: koncentrace sérového Ca o >0,25 mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo >2,75 mmol/l (11 mg/dl)</p> <p>R - renální insuficience: snížení clearance kreatininu <40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu >177 μmol/l (2 mg/dl)</p> <p>A - anémie: koncentrace hemoglobinu o >20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo <100 g/l</p> <p>B - kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na rtg skeletu, CT nebo CT/PET²</p>
<p>Další známky maligního procesu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60%¹ • poměr postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru ≥ 100³ • >1 ložisko při vyšetření pomocí MRI⁴

¹ Klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu κ/λ restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřene; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota.

² Pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni < 10 %, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřene.

14.2.3. Stanovení prognostického indexu dle ISS (International Staging System)

Předchozí stážovací systém pro mnohočetný myelom, který vycházel z klasifikace Durieho a Salmona, již není rutinně používán. Prognostický systém (Greipp et al., 2005) vychází ze sérových koncentrací albuminu a β2-mikroglobulinu stanovených v době diagnózy (tabulka 14.4). Systém ISS u MM je také často nazýván IPI (International Prognostic Index), jak v české, tak světové literatuře. Prognostický systém ISS byl v roce 2015 rozšířen o koncentraci LDH a přítomnost rizikových cytogenetických změn na nový prognostický model R-ISS (Palumbo et al., 2015), je uveden v tabulce 14.5.

Tabulka 14.4. Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom (Greipp et al., 2005).

Klinické stadium	β2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5	≥ 35

II	< 3,5 nebo 3,5 – 5,5	< 35 nezávisle na hodnotě albuminu
III	> 5,5	

Tabulka 14.5. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu (Palumbo et al., 2015).

R-ISS stádium	Kritéria
I	ISS stádium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	Nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

Podle nových poznatků je cytogenetická abnormalita +1q21 rovněž považována za nepříznivý prognostický faktor a zvažuje se její začlenění do R-ISS (Kastritis et al., 2022).

14.3. Kritéria pro hodnocení léčebné účinnosti

Tabulka 14.6. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle *IMWG 2006 a 2011*.

mCR "Molecular Remission"	CR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10^{-6})
------------------------------	---

iCR <i>"Immunophenotypic Remission"</i>	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření min. 10^6 buněk při použití > 4barevné průtokové cytometrie
sCR <i>"stringent CR"</i> (v současnosti se používá minimálně)	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo imunofenotypizace
CR <i>"Complete Remission"</i>	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ($\leq 5\%$) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR <i>"Very Good PR"</i>	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR <i>"Partial Remission"</i>	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin a $\geq 50\%$ zmenšení velikosti event. plasmocytomu
MR <i>"Minimal Remission"</i>	25-49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50-89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25-49% zmenšení velikosti event. plasmocytomu
SD <i>"Stable disease"</i>	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD <i>"Progressive disease"</i>	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu

Vysvětlivky: ASO-PCR - alelově specifická polymerázová řetězová reakce; mCR – molekulární kompletní remise; iCR – kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií; sCR – přísná kompletní remise; FLC – volné lehké řetězce; CR – kompletní remise; VGPR – velmi dobrá parciální remise; PR – parciální remise; MR – minimální remise; SD – stabilní nemoc; PD – progresivní nemoc.

Tabulka 14.7. Definice minimální reziduální choroby dle *IMWG 2016*

Trvající MRD-negativita	MRD negativita při vyšetření kostní dřeně (pomocí průtokové cytometrie <i>nebo</i> NGS <i>nebo</i> obojí) a při zobrazovacím vyšetření (PET/CT <i>event.</i> MR/PET/CT) trvajícím min. 1 rok
„Flow“ MRD-negativita	Absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřeně při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1z 10 ⁵ jaderných buněk
NGS MRD - negativita	Absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1z 10 ⁵ jaderných buněk
PET/CT plus MRD-neg.	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS a dále normalizace zobrazení při PET/CT vyšetření

Vysvětlivky: MRD - minimální reziduální onemocnění; PET/CT - pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií; MR - magnetická rezonance; *flow* MRD - MRD stanovená pomocí průtokové cytometrie; NGS - sekvenování další generace

14.4. Léčebná doporučení

Léčba mnohočetného myelomu by měla být zahájena v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, kterými jsou známky orgánového poškození označované „CRAB“ nebo u

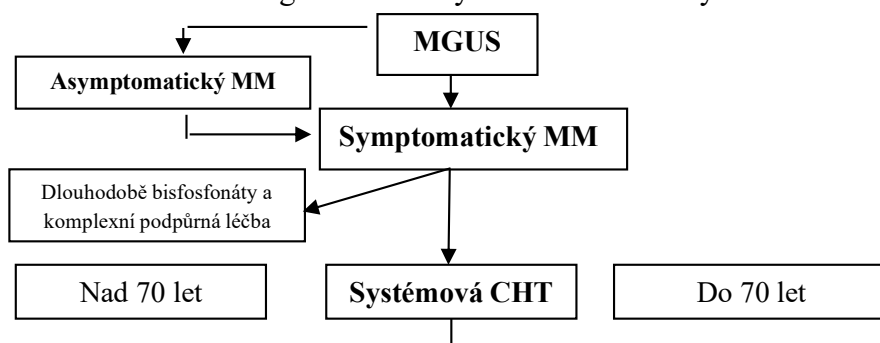
vysoce rizikových asymptomatických nemocných, u kterých je riziko časně progresse do aktivního onemocnění vyžadujícího léčbu vyšší než 80%.

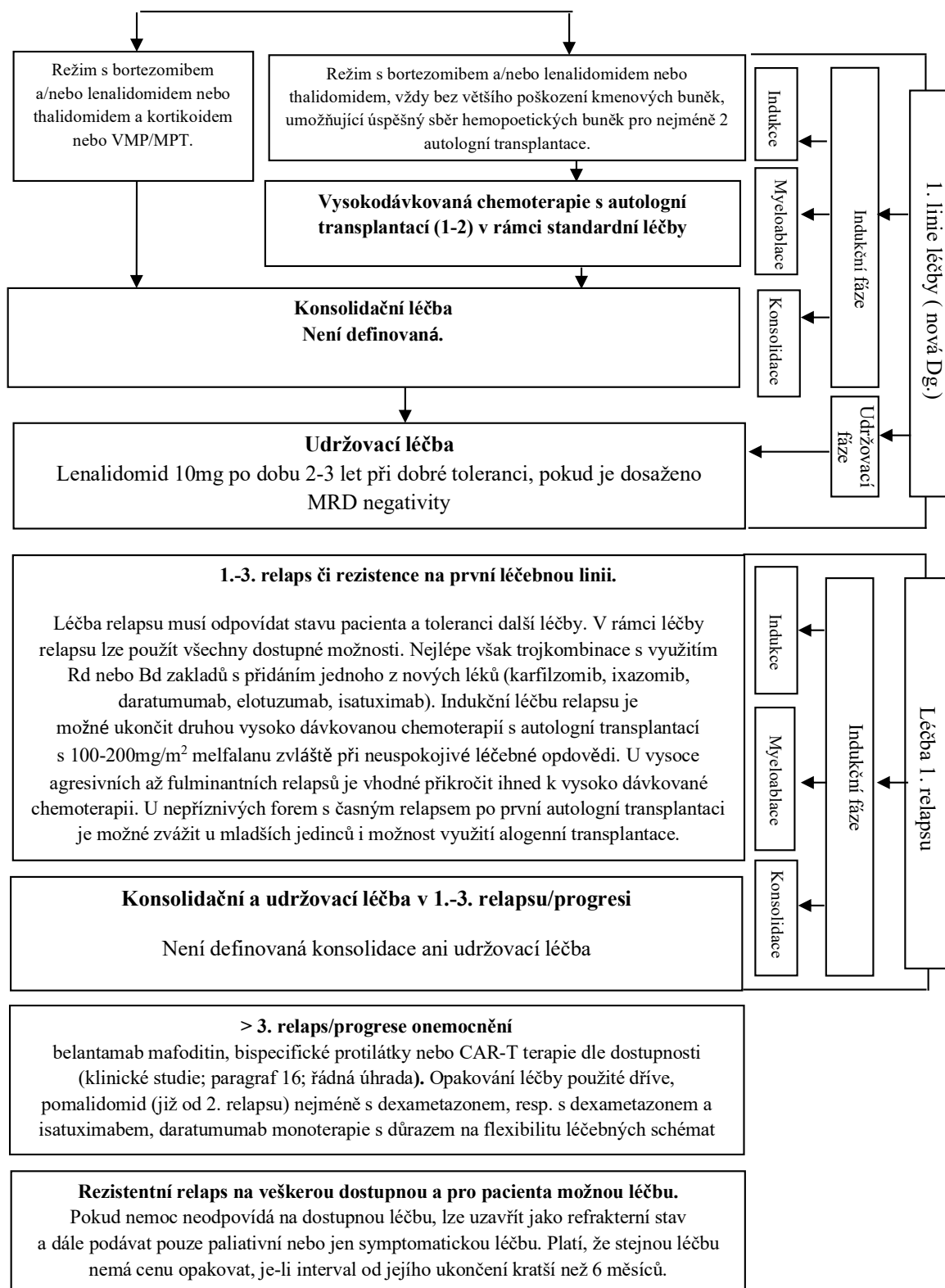
Vyléčitelnost MM je podmíněna dosažením hluboké a trvalé kompletní remise onemocnění, což je v současné době možné u 40% nemocných s prognosticky příznivým MM při stanovení diagnózy a při použití intenzivní léčby zahrnující provedení autologní transplantace (Barlogie and Crowley, 2011; Rhee et al., 2010). Kvalifikovaný odhad na základě dokladovatelných prací je, že šanci na vyléčení mělo doposud asi 10% nemocných s MM (Hájek et al., 2012).

Největší význam pro výrazné zlepšení dlouhodobého přežití u MM v posledních letech má použití nových léčebných kombinací s novými léky v relapsu MM, zařazení monoklonálních protilátek do léčby a možnost dosažení MRD negativity. Základem velmi účinných režimů pro relaps nemoci je inhibitor proteazomu nebo imunomodulační látka v kombinaci s dexametazonem, ke kterým se přidává nový lék do trojkombinace: karfilzomib, ixazomib, daratumumab, elotuzumab, panobinostat. Triplety jsou účinnější než dublety a jsou dnes považované za standard léčby u relabujícího MM. Opakování léčby bortezomibem s dexametazonem bez přidání třetího léku má velmi limitovanou účinnost (2-3x kratší dobu do progresse než využití tripletu na bázi lenalidomidu).

U nově diagnostikovaných nemocných dnešní léčebné strategie používají vždy, pokud je to možné, maximální možnou intenzivní léčbu, která zahrnuje vstupní indukční léčbu (2-6 cyklů kombinované léčby - režim s bortezomibem a/nebo lenalidomidem nebo thalidomidem), myeloablativní léčbu (1-2 autologní transplantace - obvykle po vysokodávkovaném melfalanu), konsolidační léčbu (3-4 cykly kombinované léčby jiné než ve vstupní části indukce) a udržovací léčbu (lenalidomid). Podobný postup bez provedení autologní transplantace by měl být zvažován u seniorů, léčba je zde však méně intenzivní a více modifikovaná s ohledem na stav nemocného. Obecný léčebný algoritmus je uveden v tabulce 8. Aktuálně preferujeme léčbu dle protokolů doporučených Českou myelomovou skupinou v roce 2018 (Hájek et al., 2018), zde uvádíme základní protokoly (tabulka 14.9. a 14.10.).

Tabulka 14.8. Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018.





14.4.1. Doporučení pro léčbu vysoce účinnými léky:

- Délka doby do další progresse koreluje s hloubkou léčebné odpovědi. Při neuspokojivé léčebné odpovědi (minimální léčebná odpověď a horší) je vhodným opatřením změna léčebného režimu.
- Thalidomid je indikován v kombinované léčbě u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu i relapsu onemocnění. V udržovací léčbě je možné jej použít v případě kontraindikace či nesnášenlivosti lenalidomidu.
- Lenalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován u nově diagnostikovaného MM i relapsu onemocnění. Lenalidomid je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace. Podávání lenalidomidu pouze s dexametazonem není doporučeno u nemocných s přítomností “high-risk” cytogenetických změn.
- Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě nemocných s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebné linie zahrnující lenalidomid i bortezomib a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.
- Bortezomib je indikován v kombinované léčbě u nově diagnostikovaného MM i relapsu onemocnění.
- Karfilzomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM, kteří již podstoupili nejméně jednu předchozí léčebnou linii.
- Ixazomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM po 1-3 předchozích liniích léčby.
- Daratumumab je v monoterapii indikován k léčbě nemocných s RRMM, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu i imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykazovali progresi nemoci. Daratumumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii.
- Elotuzumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s MM po 1-3 předchozích liniích léčby.

- Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí linie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a u kterých onemocnění progreduje na poslední terapii
- Belantamab mafodotin je možné indikovat u pacientů s MM po nejméně 4 léčebných liniích, u kterých je onemocnění refrakterní k alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační látce a anti-CD38 monoklonální protilátce a progreduje na poslední terapii.

14.4.2. Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk:

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk by měla být součástí primární léčebné strategie u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku.
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m².
- Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1-2 nové léky v indukční fázi a 1-2 autologní transplantace kostní dřeně (ASCT).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise. Rovněž je doporučena u nemocných s přítomností high risk cytogenetických změn
- Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m² podané dvakrát krátce po sobě. Nutné je zvážení všech možných rizik a přínosu tohoto postupu u konkrétního pacienta.
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu, zpravidla na 100-140mg/m².

14.4.3. Doporučení pro alogenní transplantaci:

- Za možnou indikaci lze v dnešní době považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných s časnou progresí (do 12 měsíců) po vstupní léčbě. Za

optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů. V éře nových léků s biologickým mechanismem účinku však není role alogenní transplantace u MM jednoznačná

14.4.4. Doporučení pro konsolidační léčbu:

- Jednoduchou nebo tandemovou autologní transplantaci lze považovat za konsolidační léčbu.
- Jiné typy konsolidační léčby jsou rovněž účinné, zatím však není v ČR schválena jejich úhrada, je nezbytné schválení zdravotní pojišťovny (§16 zákona 20/1966- sb., o péči o zdraví lidu, dále jen §16)

14.4.5. Doporučení pro udržovací léčbu:

- Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě MM. Doporučená dávka lenalidomidu pro udržovací léčbu je 10 mg denně. Léčba je indikována až do progresivní onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.
- Thalidomid - je možné zvážit podání v udržovací léčbě v případě kontraindikací či nesnášenlivosti lenalidomidu. Podávání thalidomidu v udržovací léčbě není doporučeno u nemocných s přítomností "high-risk" cytogenetických změn.

14.4.6. Doporučení pro léčbu pacientů se selháním funkce ledvin:

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a adekvátní bilance tekutin, korekce minerálové dysbalance, zvláště hyperkalcemie.
- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim.
- Režimy s proteasomovými inhibitory (v kombinaci nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin. Intenzitu režimu lze zvýšit přidáním monoklonální protilátky (anti CD38), což může dále zvýšit šanci na záchranu ledvin. Nutno vždy přihlídnout k pravidlům úhrady jednotlivých léků, respektive kombinací.
- Režim s thalidomidem nebo pomalidomidem lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezumibem

- Režimy s lenalidomidem (v kombinaci nejméně s dexametazonem) lze použít v případech kdy není vhodné podat režim s bortezumibem nebo thalidomidem. Je nutná redukce dávky a nutno myslet na možnost zhoršení funkce ledvin v průběhu podání lenalidomidu.
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, jako léčbu první volby před ujasněním další strategie.

14.4.6. Podpůrná léčba:

Bisfosfonáty nebo denosumumab jsou indikovány u všech pacientů se symptomatickým mnohočetným myelomem v rámci prevence projevů kostního postižení s respektováním jejich kontraindikací. Erythropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním, respektive u všech pacientů s anémií pod 100 g/l. U režimů s vysokodávkovanými kortikoidy je indikován cotrimoxazol v rámci prevence pneumocystové pneumonie, u režimů s inhibitory proteasomu a s lenalidomidem je indikována antivirová profylaxe (acyklovir, valacyclovir), profylaktická antibiotika ani antimykotika nejsou rutinně doporučena. Profylaxe trombotických komplikací dle rizikovosti léčebného režimu a rizikovosti pacienta.

14.5. Vybrané informace k moderním látkám k léčbě mnohočetného myelomu

14.5.1.1. Bortezomib

Indikace dle SPC

Bortezomib je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s progredujícím mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili ASCT nebo jsou pro tuto transplantaci nevhodní (ve dvojkombinaci s dexamethasonem nebo lépe v trojkombinaci s dexametazonem a imunomodulační nebo alkylační látkou)
- dospělých pacientů s dříve neléčeným MM, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie a následná ASCT (v kombinaci s melfalanem a prednisonem)
- dospělých pacientů s dosud neléčeným MM (indukční léčba), u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie a následná ASCT (v kombinaci s dexametazonem nebo s dexametazonem a thalidomidem)

Indikační omezení

Dle názorů expertů myelomové sekce ČHS by měl být bortezomib používán vždy, když je možné v trojkombinaci. V roce 2023 je přinejmenším prokázána vysoká účinnost v kombinaci s daratumumabem a v kombinaci s lenalidomidem či pomalidomidem.

Bortezomib je hrazen:

1) v indukční léčbě pacientů s dosud neléčeným MM, u kterých je vhodná vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk, a sice v kombinaci s dexametazonem nebo s dexametazonem a thalidomidem (v obou případech do podání celkové dávky 24 aplikací), u pacientů s renálním selháním rovněž v kombinaci s doxorubicinem a dexametazonem (do podání celkové dávky 12 aplikací).

2) v léčbě pacientů s dosud neléčeným MM neindikovaných k transplantaci kostní dřeně, a sice v kombinaci s melphalanem a prednisonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG je možné podat maximálně dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 52 aplikacím nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).

3) v léčbě pacientů s progresivním MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, a sice v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem (pro jinou indikaci než VD je nezbytné povolení zdravotní pojišťovny). V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG jsou hrazeny dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 44 aplikacím nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).

14.5.1.2. Karfilzomib

Indikace dle SPC

- Karfilzomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo pouze s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již podstoupili nejméně jednu předchozí léčbu.

Indikační omezení

Karfilzomib je hrazen v kombinaci s dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří prodělali 1-3 linie léčby, se stavem výkonnosti ECOG 0-3, nejsou refrakterní vůči bortezomibu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Karfilzomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-2, u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity nebo do vyčerpání 18 cyklů podávání karfilzomibu.

14.5.1.3. Ixazomib

Indikace dle SPC

- Ixazomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu.

Indikační omezení

Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již prodělali 1-3 předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti ECOG 0-2, u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

14.5.2. Imunomodulační látky

14.5.2.1. Thalidomid

Indikace

Thalidomid je indikován v kombinované léčbě u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu i relapsu onemocnění. V udržovací léčbě je možné jej použít v případě kontraindikace či nesnášenlivosti lenalidomidu.

Thalidomid v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.

14.5.2.2. Lenalidomid

Indikace dle SPC

Lenalidomid je indikován:

- v kombinované terapii s dexametazonem nebo s bortezumibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s doposud neléčeným MM, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci.
- v kombinaci s dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii.
- v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.

Indikační omezení:

Lenalidomid je hrazen v kombinované terapii s bortezumibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s doposud neléčeným MM o stavu výkonnosti ECOG 0-1 (vyšší hodnoty ECOG jsou přípustné pouze pokud jsou prokazatelně způsobeny mnohočetným myelomem), kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci. Maximální počet hrazených cyklů indukční fáze kombinované terapie s bortezumibem a dexametazonem je osm, následně je hrazena udržovací

lčba (lenalidomid + dexametazon) do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, co nastane dříve.

Lenalidomid je hrazen v kombinaci nejméně s dexamethasonem k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Léčba lenalidomidem se ukončí v případě progrese onemocnění dle platných kritérií EBMT (Evropské skupiny pro transplantaci krve a kostní dřeně) / IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo v případě nepřijatelné toxicity.

Lenalidomid je hrazen v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk kostní dřeně a jejichž stav výkonnosti ECOG je 0-1. Léčba lenalidomidem se ukončí v případě progrese onemocnění nebo v případě nepřijatelné toxicity.

14.5.2.3. Pomalidomid

Indikace dle SPC

Pomalidomid je indikován:

- v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma, zahrnující lenalidomid.
- v kombinaci s dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.

Indikační omezení

Pomalidomid je hrazen v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem u dospělých pacientů

s MM, kteří kumulativně prodělali minimálně jednu linii léčby, absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid, nejsou refrakterní na bortezomib a jsou ve stavu výkonnosti ECOG 0-1 (horší stav výkonnosti je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu)). Léčba je hrazena do progresse onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity. Pokud je z důvodu toxicity nutné dočasně či trvale přerušit podávání jedné z aktivních složek terapie, je možné pokračovat v podání složky zbývající (v kombinaci s dexametazonem) do progresse onemocnění.

Pomalidomid je v kombinaci s dexametazonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib, s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), a u kterých je jedinou další alternativou léčby (kromě pomalidomidu) léčba vysokodávkovaným dexamethasonem a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Terapie je hrazena do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

14.5.3. Monoklonální protilátky

14.5.3.1. Daratumumab

Indikace dle SPC

Daratumumab je indikován:

- v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s RRMM, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

Indikační omezení

Daratumumab je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, mají stav výkonnosti dle ECOG 0-2, nejsou refrakterní na lenalidomid. Terapie daratumumabem je hrazena do progresu onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Daratumumab je hrazen v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, nejsou refrakterní na bortezomib, nejsou vhodné pro léčbu režimem na bázi lenalidomidu (refrakternita na lenalidomid nebo kontraindikace lenalidomidu nebo nepřijatelná toxicita lenalidomidu v případě, že byl použit v poslední linii léčby), mají stav výkonnosti ECOG 0-2. Terapie daratumumabem je hrazena do progresu onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Daratumumab je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby, včetně inhibitoru proteazomu a imunomodulační látky, mají výkonnostní stav ECOG 0-2 a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci,

14.5.3.2. Elotuzumab

Indikace dle SPC

- Elotuzumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě MM u dospělých pacientů, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí terapii
- Elotuzumab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem indikován k léčbě pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a jejichž onemocnění progredovalo během poslední terapie

Indikační omezení

Elotuzumab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem indikován k léčbě pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu, kteří nejsou vhodní pro léčbu kombinací karfilzomib + dexamethason, a jejichž onemocnění progredovalo během poslední terapie. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), horší stav výkonnosti je přípustný pouze tehdy, když je prokazatelně způsoben pouze mnohočetným myelomem. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např. daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progresí, např. pro intoleranci pacientem). Léčba je hrazena do progresí onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

14.5.3.3. Isatuximab

Indikace dle SPC

- Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie.
- v kombinaci s karfilzomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii

Indikační omezení

Isatuximab v současné době v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.

14.5.4. Belantamab mafodotin

Indikace dle SPC

- Belantamab mafodotin je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již dříve léčeni alespoň čtyřmi typy léčby a jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné

imunomodulační léčbě a anti-CD38 monoklonální protilátce, a kteří během poslední léčby vykazovali progresi onemocnění.

Indikační omezení

Belantamab mafodotin v současné době v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.

14.5.5. Další látky (alkylační látky, glukokortikoidy)

Dalšími látkami používanými v léčbě mnohočetného myelomu jsou zejména glukokortikoidy (dexametazon a prednison), alkylační cytostatika (cyklofosfamid a melfalan) a antracykliny (doxorubicin). Vzhledem k tomu, že jsou to látky běžně používané i u jiných indikací, nebude jim v tomto textu věnována bližší pozornost. Je však třeba znát aktuální stav dostupnosti léků (například cyklofosfamid je přechodně vázán na §16).

Tabulka 14.10. Přehled režimů doporučených myelomovou sekci ČHS, respektive CMG

VTD w (weekly - týdně) á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 8, 15, 22
Thalidomid	100mg/den	p.o.	kontinuálně
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22
*			
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
VTD intenzifikovaný á 21 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Thalidomid	100mg/den	p.o.	kontinuálně, den 1–21
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1, 4, 8, 11 (15)
*			
(*dex. v celkové dávce 160 mg/den v alternativním dávkování, den 1-4)			
VTD-PACE á 28 dní			
Bortezomib	1,0mg/m ²	s.c.	den 1, 4, 8, 11
Dexametazon	40mg	p.o.	den 1- 4
Thalidomid	100mg	p.o.	den 1-28
Cisplatina	10mg/m ²	i.v.	den 1-4
Cyklofosfamid	400mg/m ²	i.v.	den 1-4
	40mg/m ²	i.v. inf.	den 1-4
Etoposid	10mg/m ²	i.v.	den 1-4
Doxorubicin			
VMP w (weekly) á 28 dní			

Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 8, 15, 22
Alkeran	6-9 mg/m ² /den	p.o.	den 1 – 4
Prednison	1- 2 mg/kg/ den	p.o.	den 1 – 4

VMP intenzifikovaný á 21 dní

Bortezomib*	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 4, 8, 11 (C1-C4)
Alkeran	6-9 mg/m ² /den	p.o.	den 1, 8 (C5-C9)
Prednison	60 mg/ m ² / den	p.o.	den 1 – 4 (každý lichý cyklus) den 1 - 4 (každý lichý cyklus)

(*bortezomib max. 52 aplikací)

VD á 28 dní

Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22

(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)

VP á 28 dní

Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 8, 15, 22
Prednison	1 - 2 mg/kg/den	p.o.	den 1 - 4

CVD w á 28 dní

Cyklofosfamid	500mg/m ² 625mg/m ² 1,3 mg/m ²	i.v. p.o. i.v. bolus/ s.c.	den 1 a 15 den 1, 8, 15, 22
Bortezomib	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *			

(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)

CVD w (CFA p.o.) á 28 dní

Cyklofosfamid	50mg 1,3 mg/m ²	p.o. i.v. bolus/ s.c.	kontinuálně den 1, 8, 15, 22
Bortezomib	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *			

(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)

BDD (vhodný u renálního selhání, intenzivní) á 28 dní

Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Adriamycin	9 mg/m ² /den	i.v.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Dexametazon	40 mg/den nebo 40 mg/den	p.o./i.v. i. v.	den 1 - 4, 15 - 18 den 1, 4, 8, 11

RD á 28 dní

Lenalidomid	10-15-25 mg/ den	p.o.	den 1 – 21
Dexametazon*	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22

(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)

V-RD á 28 dní

Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 8, 15, 22
Lenalidomid	10-15-25 mg/ den	p.o.	den 1 – 21
Dexametazon	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22
*			
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
I-RD á 28 dní			
Ixazomib	4 mg	p.o.	den 1, 8, 15
Lenalidomid	10-15-25 mg/ den	p.o.	den 1 – 21
Dexametazon*	40 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
KRD á 28 dní			
Carfilzomib	20 mg/den (max. 44 mg) 27 mg/den (max. 60 mg)	i.v. i.v.	den 1+2 (C1) den 8+9, 15+16 (C1) den 1+2, 8+9, 15+16 (C2-C12)
Lenalidomid	10 - 15 - 25 mg/ den	p.o.	den 1+2, 15+16 (od 13. cyklu)
Dexametazon*	40 mg/den	p.o./i.v.	den 1 – 21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			

KD á 28 dní			
Carfilzomib	20 mg/den (max. 44 mg) 56 mg/m ² (max.123 mg)	i.v. i.v.	den 1+2 (C1) den 8+9, 15+16 (C1)
Dexametazon	20 mg/den	p.o. nebo i.v	den 1+2, 8+9, 15+16 (od C2) den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23
P-VD á 21 dní			
Pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1 – 14
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/ s.c.	den 1, 4, 8, 11 (C1-C8) den 1, 8 (od C9)
Dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1-8) den 1+2, 8+9 (od C9)
PD á 28 dní			
Pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1 – 21
Dexametazon	40 mg/den	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22
*			
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
C-PD á 28 dní			
Pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1 – 21
Cyklofosfamid	400 mg (nebo 50 mg)	p.o.	den 1, 8, 15
	40 mg/den	p.o.	den 1–28
Dexametazon		p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22
*			
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			

Daratumumab á 28 dní			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v. inf.	1x týdně - týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny - týden 9-24 (C3-C6) 1x za 4 týdny - od 25. týdne (od C7)
Dara-VD á 21 dní			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v. inf.	den 1, 8, 15 (C1-C3) den 1 (C4-C8)
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus / s.c.	1x za 4 týdny (od C9)
Dexametazon *	20 mg/den	p.o.	den 1, 4, 8, 15 (C1-C8) den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1-C8) den 1, 8, 15
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Dara-RD á 28 dní			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1x týdně - týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny - týden 9-24 (C3-C6)
Lenalidomid	10 - 15 - 25 mg/ den	p.o.	1x za 4 týdny - od 25. týdne (od C7)
Dexametazon *	20 mg/den	p.o./i.v.	den 1 – 21 den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 den 1,8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Elo-RD á 28 dní			
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v. inf.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
Lenalidomid	10-15-25 mg/	p.o.	den 1 a 15 (od C3)
Dexametazon *	den 20 mg/den	p.o./i.v.	den 1 – 21 den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Isa-PD á 28 dní			
Isatuximab	10 mg/kg	i.v. inf.	1x týdně (C1) 1x za dva týdny (od C2)
Pomalidomid	4mg/den	p.o.	den 1-21
Dexametazon	40 mg/den	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Belantamab mafodotin			
Belantamab	2,5 mg/kg	i.v. inf.	1x za tři týdny
CTD á 28 dní			
Cyklofosfamid	500mg/m ² 625mg/m ² 200mg/den	i.v. p.o. p.o.	den 1 a 15 kontinuálně
Thalidomid	40 mg/den	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *			
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
CTD (CFA p.o.) á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Thalidomid	100mg/den	p.o.	kontinuálně
Dexametazon*	40 mg/den	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
MPT á 28 dní			
Alkeran tablety	6-9 mg/m ² /den	p.o.	den 1 – 4
Prednison	1-2 mg/kg/ den	p.o.	den 1 – 4
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně
CP á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg/den	p.o.	kontinuálně
Prednison	20 mg/den	p.o.	obden
R - udržovací léčba á 28 dní			
Lenalidomid	10 mg/den	p.o.	den 1 – 21
T - udržovací léčba á 28 dní			
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	den 1– 28
MOBILIZACE			
C+G-CSF			
Uromitexan 1000 mg (fixně)			den 1
Cyklofosfamid 2500 mg/m ²			den 1
Uromitexan 4000 mg (fixně)			den 1
G-CSF 10 ug/kg/den			ode dne +5
ARA+G-CSF			
ARA-C 400 mg/m ² / á 12 h			den 1-2
G-CSF 10 ug/kg/den			ode dne +5

Tabulka 14.11. Přehled doporučených léčebných režimů

Nová dg.	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD	MEL 200mg/m ² 1-2x	VRD, VTD, CVD	R 10mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100mg/m ²	VRD, VTD, CVD	R 10mg
1-2. relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRd, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 200mg/m ² 1-2x	-	-
Nevhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRd, IRD, VRD, KD,	MEL 100mg/m ²	-	-

	RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT			
	Indukce	Myeloablance	Konsolidace	Udržovací léčba
≥ 3. relaps	Stejně režimy jako v 1.-2. relapsu + V-PD, C-PD, Daratumumab, Isa-PD Belantamab Bispecifické protilátky; CAR-T (paragraf 16; dle aktuální úhrady a dostupnosti)	MEL 100-200 mg/m ²	-	-

*AT – autologní transplantace

14.6. Literatura

- 1) Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? Blood. 2011;118:483.
- 2) Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood 2014;124:3043-3051.
- 3) Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015;125:3049-3058.
- 4) Greipp PR, Miguel JS, Durie, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J. Clin. Oncol. 2005;23:3412-3420.
- 5) Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transf. Hematol. Dnes 2012;(Supl 1):1-60.
- 6) Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transf. Hematol. Dnes. 2018;(Supl.1):1-155.
- 7) Kastritis E, Migkou M, Dalampira D, et al. Chromosome 1q21 aberrations identify ultra high-risk myeloma with prognostic and clinical implications. Am J Hematol. 2022; 97(9):1142-1149.

- 8) Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346.
- 9) Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin. Onkol* 2017;30:35-42
- 10) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2863-2869
- 11) Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:998-1009
- 12) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
- 13) Rhee F, van, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood.* 2010;116:1220-1227.