

ších léků (např. busulfan, bortezomib) nevedlo k vyšší účinnosti, ale bylo na vrub vyšší toxicity (4, 13). Díky rozvoji intenzivní podpůrné léčby je HDT-ASCT rutinním postupem u MM s nízkou peritransplantační mortalitou (do 2 %), relativně krátkou dobou hospitalizace (na autorském pracovišti je medián hospitalizace 18 dnů), řada pracovišť provádí výkon i v ambulantním režimu (14–17).

Konsolidace

Některé práce dokladují přínos konsolidační léčby po HDT-ASCT (18, 19). Obvykle byl použit stejný či modifikovaný režim jako v rámci indukce. Jako konsolidaci lze využít též druhou (tandemovou) autologní transplantaci. Nicméně konsolidační postupy byly obvykle využívány před érou udržovací terapie lenalidomidem a v současnosti je jejich přínos diskutován, stejně jako přínos alogenní transplantace (4, 20–22). Proto také není konsolidační terapie zavedenou rutinní součástí léčebného algoritmu (Obr. 1). Za vhodnou lze zvažovat konsolidační léčbu či tandemovou transplantaci u rizikových pacientů, případně u nemocných, kteří nedosáhli dostatečné léčebné odezvy po samotné HDT-ASCT (alespoň velmi dobré parciální remise, VGPR). Alogenní transplantace v současné době u MM doporučována není, případně je k individuálnímu zvážení u vysoce rizikového onemocnění u velmi mladých jedinců.

Udržovací léčba

Na rozdíl od konsolidační léčby, která dosud nemá stálou pozici v algoritmu léčby MM, získala zásadní postavení léčba udržovací (maintenance). Byl dokladován přínos udržovací terapie le-

nalidomidem (LEN), který významně prodlužuje parametry přežití. V randomizovaných studiích i v rozsáhlé metaanalýze vedla LEN maintenance oproti placebo k více než zdvojnásobení mediánu PFS (52,8 vs. 23,5 měsíců) a zvyšovala též medián celkového přežití (OS) o 2,5 let (23–25). Diskutován je přínos LEN maintenance u jedinců s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami (kde nebyl dokladován jednoznačný prospěch), za současných podmínek je ale léčba doporučována u všech nemocných bez ohledu na cytogenetické riziko. Alternativou u rizikových nemocných (doporučovanou zejména v USA) může být udržovací léčba ixazomibem, bortezomibem, případně kombinací lenalidomidu s některým ze zmíněných inhibitorů proteasomu. Bortezomib i ixazomib prokázaly v klinických studiích významný efekt proti placebo, nebyly však nikdy přímo srovnávány s lenalidomidem a též výsledky mPFS jsou ve zmíněných studiích u bortezomibu i ixazomibu nižší (34 a 26,5 měsíců), byť jde o odlišně definovanou kohortu nemocných (26, 27).

Otázkou zatím zůstává i délka udržovací léčby. V současnosti je indikována „do progresu“ onemocnění, řada autorů ale doporučuje ukončení léčby po 24, resp. 36 měsících, případně při dosažení a udržení negativy MRD. Důvodem je zčásti možná kumulace toxicit při dlouhodobém užívání léků a také nezanedbatelná ekonomická nákladnost léčby.

Odlišnosti Evropa vs. USA

Výše zmíněný přístup k léčbě transplantabilních nemocných je z velké části společný jak v podmínkách EU, tak i USA, přesto mohou být některé fáze léčby odlišné. Evropská

doporučení se dominantně opírají o výsledky randomizovaných studií fáze III, v USA kromě lokoregionálních úprav často využívají pracoviště nové postupy, které prokázaly svou účinnost ve specifických situacích, dosud ale nemají oporu ve srovnávacích klinických hodnoceních. Jako příklad lze uvést dříve doporučované použití karfilzomibu na místo bortezomibu v indukční léčbě vysoce rizikových pacientů, obdobně je výše zmíněna udržovací léčba založená dominantně na PI. Ve větší míře jsou i v indukčních režimech využívány protilátky (daratumumab), případně polychemoterapeutické režimy, jako VTD-PACE (bortezomib, thalidomid, dexametazon, cis-platina, doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid) u nemocných s plazmocelulární leukémií či ultra-high-risk MM (5). U nemocných se standardním cytogenetickým rizikem je v algoritmu Mayo Clinic volba odsunutí HDT-ASCT do pozdějších fází choroby v případě dobré vstupní léčebné odezvy, na rozdíl od evropských doporučení, která jednoznačně preferují časné provedení transplantace (4, 5). Modifikovaný algoritmus léčby je zachycen na obrázku 2.

Netransplantabilní nemocní

V posledních třech letech se léčba nově diagnostikovaných netransplantabilních nemocných s MM značně obměnila. Do roku 2019 byly zlatým standardem kombinace VMP (bortezomib, melfalan, prednison) či nověji RD (lenalidomid, dexametazon). Zatímco režim VMP se podával pouze po limitovaný počet cyklů, režim RD měl léčbu neukončenou, do progresu. Recentně však byly publikovány tři klinické studie, které prokázaly vyšší účinnost a prodloužení PFS u nových kombinovaných režimů. Jednalo

Tab. 1. Schválené léky v léčbě mnohočetného myelomu

Základní „biologické“ léky	Inhibitory proteasomu (PI)	bortezomib	carfilzomib	ixazomib
	Imunomodulační látky (IMiDs)	thalidomid	lenalidomid	pomalidomid
	Monoklonální protilátky (MoAb)	elotuzumab	daratumumab	isatuximab
Konvenční chemoterapie	Alkylační látky	melfalan	cyklofosfamid	bendamustin
	Kortikosteroidy	dexametazon	prednison	metylprednisolon
	Jiné*	antracykliny, vinca alkaloidy, platinové deriváty...		
Malé molekuly**	Inhibitory histonové deacetylázy (HDAC)	panobinostat		
	Inhibitory jaderného transportu (SINE)	selinexor		

*méně často užívané, spíše v rámci specifických situací (antracyklinové režimy – u renální insuficience či extramedulární nemoci, polychemoterapeutické kombinace – agresivní onemocnění s periferní leukemizací apod.)

**řada dalších molekul je ve vývoji či ve fázi před schválením indikace