

Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu

II. Léčba myelomové kostní nemoci v klinické praxi

V. ŠČUDLA^{1,2}, J. MINAŘÍK², T. PIKA², P. KRHOVSKÁ², J. BAČOVSKÝ²

¹3. interní-nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

²Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta, UP a FN Olomouc

SOUHRN

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Krhovská P., Bačovský J.: **Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu II.; Léčba myelomové kostní choroby v klinické praxi**

Předložen současný pohled na dostupné i perspektivní možnosti léčby myelomové kostní choroby (MKN) v klinické praxi s důrazem na klíčový přínos nitrožilní terapie aminobisfosfonáty (BFN), zejména kyselinou zoledronovou (ZA), případně i pamidronátem v prevenci a léčbě osteodestruktivního postižení skeletu u mnohočetného myelomu (MM). Jsou představena „guidelines“ IMWG (International Myeloma Working Group) a EMN (European Myeloma Network), shrnující recentní zásady racionálního použití BFN, ložiskové aktinoterapie, balonkové kyfoplastiky a léčby chirurgické, což spolu s efektivní anti-MM terapií redukuje kostní bolesti, omezuje další progresi osteolytického myelomového procesu a vývin patologických fraktur, vývinu hyperkalcémie, zlepšuje kvalitu života a v případě léčby ZA i celkové přežívání. Jsou rovněž nastíněny možnosti perspektivní, „terčové“ orientované léčby, vycházející z hlubšího poznání patofyziologie MKN s použitím přípravků upravujících procesy kostní remodelace formou inhibice osteoklastické resorpce a/nebo podpory osteoblastické kostní novotvorby, např. inhibitory proteozomu (bortezomib), RANKL (denosumab), aktivin A (sotatercept) a MoAb proti sklerostinu (romosozumab), DKK-1 a řada dalších testovaných působků, jež zejména v kombinaci s BFN jako doplněk anti-MM terapie jsou příslibem budoucího pokroku v terapii MKN v klinické praxi.

Klíčová slova: myelomová kostní choroba, terapie, bisfosfonáty, denosumab, bortezomib

SUMMARY

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Krhovská P., Bačovský J.: **Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; II. Treatment of myeloma bone disease in clinical practice**

Presented is a current view of the available and prospective possibilities of treating myeloma bone disease (MBD) in clinical practice with emphasis on the key benefit of intravenous therapy with amino-bisphosphonates (BPNs), in particular zoledronic acid (ZA) or pamidronate, in the prevention and treatment of bone-destructive skeletal involvement in multiple myeloma (MM). Presented are the International Myeloma Working Group and European Myeloma Network guidelines summarizing the recent principles of the rational use of BFN, focal radiotherapy, balloon kyphoplasty and surgical treatment which, together with effective anti-MM therapy, reduce bone pain, limit further progression of the osteolytic process in MM and the development of pathological fractures, the development of hypercalcemia, improve the quality of life and, in case of ZA therapy, the overall survival. Also outlined are the possibilities of prospective target-oriented therapy stemming from deeper understanding of the pathophysiology of MBD and using preparations regulating bone remodeling processes by inhibiting osteoclast resorption and/or promoting osteoblast bone formation, e.g. proteasome inhibitors (bortezomib), RANKL inhibitors (denosumab), activin A inhibitors (sotatercept) and a MoAb against sclerostin (romosozumab), DKK-1, and numerous other tested substances that, mainly in combination with BPNs to supplement anti-MM therapy, hold great promise for the future regarding advances in the treatment of MBD in clinical practice.

Keywords: myeloma bone disease, therapy, bisphosphonates, denosumab, bortezomib

Osteologický bulletin 2017;22(1):19–31

Adresa: Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., 3. interní klinika, NRE, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Došlo do redakce: 27. 1. 2017

Přijato k tisku: 3. 4. 2017

Úvod

S prodlužující se délkou života v rámci stále se lepších výsledků léčby nemocných s mnohočetným myelomem (MM) vzrůstá důležitost terapie myelomové kostní nemoci (MKN), zaměřené na omezení její progresy a stále důrazněji i na podporu hojení [1,2,3]. MKN, vyznačující se přítomností osteodestruktivního poškození skeletu, tj. osteolytických lézí, patologických zlomenin a difuzní osteopenie a/nebo osteoporózy a vyskytující se u ~ 85 % nemocných při manifestaci MM je hlavní limitací kvality života a celkové kondice [4,5]. V případě přítomnosti MKN, ponechané bez léčby dochází k výskytu > 2 SRE („skeletal related events“), zejména kompresivních zlomenin obratlů s případnou hyperkalcemií, vyžadujících radioterapii nebo urgentní chirurgický zákrok [6,7]. Hlubší poznání patofyziologie MKN přineslo vývoj zcela nových léčebných přípravků, vedoucích k útlumu osteoklastické (OKL) kostní resorpce a k podpoře osteoblastické (OBL) osteoformace, přinášejících omezení projevů myelomového kostního postižení, zlepšení kvality života a v případě použití kyseliny zoledronové (ZA) i prodloužení celkového přežívání (OS) [2,8].

Léčba myelomové kostní nemoci

Stupeň poškození skeletu závisí na pokročilosti MM v období diagnózy a na efektivitě antimyelomové terapie, vedoucí k potlačení agresivity myelomového procesu, tj. chemo-imunoterapie a/nebo vysoce dávkovaná chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk (VDT/ATKB), doplněná případně o ložiskovou radioterapii, chirurgický zákrok, či balonkovou kyfoplastiku [3,9]. Klíčovým atributem prevence a léčby MKN je medikamentózní úprava narušené kostní homeostázy, tj. potlačení osteoklastické (OKL) resorpce a zlepšení osteoblastické (OBL) kostní novotvorby. Skutečnou revolucí v léčbě MKN bylo zavedení terapie bisfosfonáty (BFN), tj. kyseliny zoledronové, pamidronátu (PAM) a zprvu i klodronátu (CLO) [2,10,11]. V současnosti jde již o zcela standardní součást komplexní léčby MM, vedoucí v důsledku svého antikatabolického efektu k nepochybnému snížení výskytu SRE. Je známo, že u MM dochází i v případě příznivé odezvy na anti-MM a antiresorpční terapii jen k dílčímu „hojení“ MKN, neboť většinou nedochází k vyplnění myelomových ložisek kostní, ale pouze fibrózních tkání bez snížení počtu osteolytických lézí [1,2,12]. K absenci hojení, resp. k pokračující progresi kostního poškození bez známek reparace, může docházet i v rámci standardní anti-MM chemoterapie i v případě dobré léčebné odezvy, takže v důsledku oslabení pevnosti kosti hrozí i nadále riziko patologické fraktury [2,13]. Poodhalení úlohy mnoha cytokinů a chemokinů v etiopatogenezi MKN bylo impulsem k experimentálnímu zkoušení zcela nových přípravků s „terčovým“ účinkem, např. blokátoru aktivity RANKL (denosumab), inhibitorů DKK1, aktivi-

nu A, sklerostinu aj., ale i k odhalení osteoanabolického účinku bortezomibu (BZB) [2,12,13]. Přístup k MKN se proto stává multimodální, preventivní a léčebný s úzkou vazbou na individuální projevy MKN.

Léčba MKN bisfosfonáty

Standardním postupem v léčbě MKN je nitrožilní podávání BFN spolu s vápníkem a vitamínem D k prevenci hypokalcemie a hypofosfatemie [14]. Léčba BFN je indikována u všech aktivních forem MM, projevů úbytku kostní tkáně a v prevenci steroidní osteoporózy (OSP) [10,13,14,15,16]. K udržení adekvátního objemu kostní tkáně přispívá rovněž úprava životního stylu s každodenní mobilitou, racionální nutrice s dostatkem zeleniny, ryb a mléčných produktů, omezení kouření, nadměrné konzumace alkoholu a kofeinu [14]. Úspěšné zavedení BSF do klinické praxe vyplynulo z prioritní studie J. Rádla, který na myším modelu plazmocytomu prokázal po PAM nejen inhibici kostní resorpce, ale i snížení nálože myelomové masy [17]. BFN se vyznačují specifickou inhibicí kostní resorpce potlačením maturace a aktivity OKL spolu s indukcí jejich apoptózy [10,13]. Jde o nehydrolyzabilní analoga anorganického pyrofosfátu, vážící se na krystaly hydroxyapatitu s postupným uvolňováním v průběhu kostní resorpce. Uvolněný BSF nabývá po resorpci OKL cytotoxický potenciál, neboť interferuje s intracelulárními signálními drahami nezbytnými pro aktivitu a přežití OKL [13]. Závěry rozsáhlé metaanalýzy, založené na rozboru 11 studií a souboru 2 183 nemocných s MM potvrdily, že při léčbě BFN dochází ke snížení výskytu hyperkalcemie, kostních bolestí a zlomenin obratlů [18]. Rovněž i metaanalýza 17 randomizovaných studií na souboru > 3 000 nemocných s MM, léčených BFN prokázala ve srovnání s „placebo“ skupinou ústup bolestí, nižší výskyt osteolytických lézí a patologických zlomenin obratlů [19], vedoucích k nižší potřebě radioterapie a chirurgické intervence [20]. Nitrožilní léčba BFN, preferenčně ZA, je vedle intenzivní rehydratace, kortikosteroidů a anti-MM terapie taktéž léčbou volby v případě hyperkalcemie u vysoce aktivních forem MM [4].

Historicky prvním účinným antiresorpčním přípravkem u MM byl CLO, tj. BFN neobsahující dusík, metabolizovaný v cytotoxická analoga ATP indukující po inkorporaci do OKL jejich apoptózu [21]. Studie MRC (Medical Research Council) prokázala při léčbě CLO pokles nevertebrálních zlomenin a hyperkalcemie, nikoliv ale bolestí skeletu, prodloužení intervalu do první fraktury či snížení potřeby radioterapie [22]. Perorální léčba MKN CLO, zatížená navíc nízkou resorpcí z GIT má v současnosti jen omezené indikace, např. léčbu seniorů neakceptujících nitrožilní přístup. Nová generace tzv. aminobisfosfonátů, tj. PAM, ibandronátu (IBN) a ZA se vyznačuje vyšší klinickou aktivitou pro hlubší inhibici proliferací aktivity a potenciaci apoptotické kaskády OKL prostřednictvím modulace

Tabulka 1
Srovnání účinnosti a významu jednotlivých bisfosfonátů u MM [23]

	Relativní účinnost	Dávka (mg)	Způsob podání	Nežádoucí účinky
Klodonát	1	1 600	p. o.	hypersenzitivita, RI, hypokalcemie, hyperkalemie, hyperparatyreóza, bolesti břicha, artralgie
Pamidronát	20	90	2 hod./i. v.	teploty (20 %), hypofosfatemie, hypokalcemie, hypomagneziemie, nechutenství, nauzea, zvracení
Ibandronát	857	6 50	1 hod./i. v. p. o.	kožní exantém, bolesti břicha, obstipace, průjem, dyspepsie, nauzea, artralgie, bolesti zad, závratě, bolesti hlavy
Kyselina zoledronová	16,700	4	15 min./i. v.	„Flu like syndrome“, teplota, vzácně hypokalcemie, hypofosfatemie, nechutenství, nauzea, zvracení

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, RI – renální insuficience, p. o. – perorální podání, i. v. – nitrožilní aplikace

HMG-CoA reduktázové dráhy a farnesyl pyrofosfát syntázy vedoucí k disrupci cytoskeletonu OKL [23]. Srovnání relativní účinnosti, taktiky podání a nežádoucích účinků jednotlivých typů BFN u MM uvádí *tab. 1*. Vzhledem k nedostatečné klinické účinnosti perorální terapie PAM se používá nitrožilní aplikace, vedoucí k snížení kostních bolestí a potřeby analgetik, k nižšímu výskytu SRE s příznivým ovlivněním klinické kondice a kvality života, nikoliv ale k prodloužení OS [6]. Léčba PAM přináší rovněž zvýšení BMD („bone mineral density“), vyhodnocené s pomocí dvouenergiové absorpciometrie (DXA), nikoliv ale oddálení přechodu asymptomatické v symptomatickou formu MM [24]. Přes vyšší antiresorpční potenciál IBN oproti PAM nebyl při nitrožilní dávce 2 mg/měsíc prokázán oproti kontrolní skupině přesvědčivý analgetický efekt, pokles SRE u osteolytické formy MM a prodloužení OS [25]. Zřejmou příčinou bylo použití nedostatečné dávky, neboť léčba IBN 6 mg/měsíc se setkala u karcinomu prsu s příznivým výsledkem [26]. Studie MRC prokázala z hlediska výskytu osteolytických lézí a zlomenin vyšší účinnost ZA vs CLO (27 a 35 %) [8]. Kyselina zoledronová, v současnosti nejúčinnější BFN v léčbě MM, se vyznačuje rovněž snížením osteoresorpčních markerů, významným vzestupem BMD v bederním úseku páteře, nižším výskytem a oddálením vzniku kostních fraktur a nižší potřebou radiační dávky [2,10]. Standardní dávka ZA (4–8 mg/měsíc/infuze 15 min.) se ukázala ve srovnání s PAM (90 mg/měsíc intravenózně) účinnější z hlediska reverze hyperkalcemie, zatímco z hlediska snížení kostních bolestí, četnosti a intervalu do SRE, poklesu odpadu NTX (N-telopeptidu) močí a celkové kvality života se oba BFN v éře konvenční chemoterapie nelišily [10,14]. NMSG (Nordic Myeloma Study Group) prokázala při použití nízké dávky PAM (30 vs 90 mg) obdobně dlouhý interval do SRE a délky doby bez

SRE [27], existují ale i doporučení prodloužení intervalu aplikace PAM po 1. roce léčby na 3 měsíce [28]. Vzhledem k tomu, že multivariační analýza prokázala 16% snížení rizika vývinu SRE při léčbě ZA vs PAM, byla pro léčbu osteolytické formy MKN doporučena ZA [13].

Překvapivým zjištěním léčby ZA je její antimyelo-
mový efekt, vysvětlený modulačním zásahem do funkce mikroprostředí kostní dřeně (KD), vedoucí jednak k snížení sekrece IL-6, neoangiogeneze a adheze myelomových buněk včetně expanze gama/delta T-buněk, ale i přímým cytotoxickým, resp. proapoptotickým účinkem na MM-elementy, přinášející spolu s potenciací antitumorózního účinku kortikosteroidy snížení mortality a prodloužení OS bez ohledu na typ anti-MM terapie [8,10,13,28–31]. Bylo prokázáno, že léčba ZA a PAM má synergický, nebo alespoň aditivní efekt na účinnost vlastní anti-MM terapie [16]. Studie MRC prokázala vyšší účinnost ZA vs CLO z hlediska délky PFS („progression free survival“) a OS s prodloužením o 2,5 a 5,5 měsíců [8,32]. V případě osteolytické formy MM vedla terapie ZA, podávaná > 2 roky k prodloužení OS dokonce o 10 měsíců [8,29,31,32,33]. Prozatím ale není známo, zdali kontinuální terapie ZA přináší obdobný efekt i u nemocných s dosažením CR (kompletní remise), VGPR (velmi dobré parciální remise) nebo PR (parciální remise) [29]. Složitost pohledu na efektivitu terapie BFN dokumentují některé odlišné výsledky metaanalýzy 1 520 pacientů z Cochrany databáze, jež nezjistily nadřazenost ZA nad PAM a CLO z hlediska zmírnění kostních bolestí, prevence zlomenin a OS, ovšem srovnání ZA s placebem potvrdilo prodloužení PFS i OS [19]. Prozatím nevyřešenou otázkou v léčbě MKN zůstává, jak často a jak dlouho by měl být nemocný ZA, nebo jiným BFN léčen. S ohledem na praxi všech randomizovaných studií a podle doporučení ASCO (American Society of

Clinical Oncology) a EMN (European Myeloma Network) by měly být BFN podávány nejvýše 2 roky [1,10,12,34]. Ovšem ve studii MRC-IX byly BFN podávány až do progresu nemoci, což vedlo v případě ZA k prodloužení OS a k redukci SRE ve srovnání s CLO [29]. Nebylo ale vyhodnoceno, zdali z pokračování léčby BFN měli prospěch i nemocní s dosažením CR [29]. Z předchozích zkušeností je známo, že k vzestupu BMD dochází i bez podávání BFN po dobu 3 let od dosažení CR. V případě CR nebo PR po VDT/ATKB a nepřítomnosti MKN se léčba BFN nedoporučuje > 2 roky. Přes všeobecně přijatý konsenzus o vhodnosti léčby BFN u všech aktivních, symptomatických forem MM vyžadujících anti-MM terapii [4,11,16,33,34,35,36,37], existuje odlišný postoj k dávce a rozpisu léčby u doutnající („smoldering“) formy MM (SMM) [38]. Vzhledem k nedosažení zkrácení délky TTP (doba do zahájení opětovné terapie pro progresi), prodloužení OS při léčbě PAM nebo ZA [24] a z hlediska potenciální rizikovosti BFN, lze jen se značnými výhradami akceptovat použití měsíční aplikace BFN všem nemocným s SMM [38]. Dle doporučení Rajkumara je vhodná nitrožilní aplikace BFN u „low risk“ SMM 1× ročně a u nemocných s „high-risk“ SMM v intervalu 3–4 měsíců [38]. Dle NCNN (National Comprehensive Cancer Network) lze léčbu BFN u SMM, resp. ve stadiu I, doporučit pouze v rámci klinických studií s každoročním standardním vyšetřením skeletu, případně s monitorací Z-skóre vyšetřeno s pomocí DXA a/ nebo vyšetření markerů kostního obratu v séru [4]. Pro monitoraci efektivity antiresorpční terapie BFN u MM bez extenzivního osteolytického postižení zejména žen v postmenopauzálním věku lze použít DXA [4], při její nevhodnosti lze použít sledování sérových markerů kostního obratu [5,39,40]. Lze tak využít poznatku, že v případě úspěšné léčby ZA nebo PAM dochází k poklesu ukazatelů osteoresorpce, tj. sérových hladin ICTP (karboxyterminální telopeptid – I), CTX (C-telopeptid), TRACP-5b (izoforma 5b tartrát-rezistentní kyselý fosfatázy) a odpadu NTX močí [35,41].

Vedlejší účinky terapie bisfosfonáty

Před nasazením léčby BFN je nutné vyšetření funkce ledvin, včetně proteinurie. Terapie BFN je u MM vesměs dobře snášena, vyžaduje ale vedle pečlivé monitorace proteinurie a renální funkce vyloučení případné hypokalcemie a hypofosfatemie [8,10,14,20,27]. V rámci prevence hypokalcemie by měla být zajištěna substituce vápníku (600–800 mg/den) a pro častý deficit vitamínu D u MM (60 % nemocných), by měl být podáván vitamín D₃ (400–800 IU/den) s kontrolním vyšetřením sérové hladiny alespoň 1× ročně [33,35]. Léčba ZA i PAM může vést vedle deteriorace renální funkce (v případě ZA ~ v 5 %) i k akutnímu poškození tubulů [8,34]. Při léčbě PAM se častěji vyskytuje léze glomerulární, při podávání ZA spíše dysfunkce tubulů

[36]. Při poklesu clearance kreatininu (CrCl) na < 60 ml/min. musí dojít k podstatné redukci dávky BFN: ZA při CrCl 50–60 ml/min. na 3,5 mg, při 40–49 ml/min. na 3,3 mg a při 30–39 ml/min. na 3,0 mg; v případě PAM se při CrCl > 30 ml/min. prodlužuje infuze 90 mg v 500 ml fyziologického roztoku postupně podle poklesu clearance z 2 na 4 hodiny; v případě CLO se při CrCl 50–80 ml/min. snižuje dávka na 75 %, při 12–50 ml/min. na 50–75 % [34]. Při poklesu CrCl na < 30 ml/min. se léčba ZA a PAM vysazuje do návratu CrCl na > 10 % výchozí hodnoty, zatímco CLO je možno podávat do CrCl > 12 ml/min. [6,34]. Přechodná reakce typu „flu-like“ syndromu po nitrožilní aplikaci ZA nebo PAM přerušení léčby nevyžaduje.

Málo obvyklou, ale obtížně léčitelnou komplikací terapie BFN je avaskulární osteonekróza čelisti (ONČ), jejíž riziko stoupá s kumulativní dávkou a s délkou podávání především ZA. Jde o > 2 měsíce se nehojící defekt čelisti s obnažením kosti, vyskytující se v 1 – 11 % po 1–4leté léčbě ZA, 9,5× častěji nežli po PAM, zatímco po CLO pouze ~ v 0,5 %. Výskyt ONČ po 2leté terapii ZOL je srovnatelný s výskytem po denosumabu (1,3 vs 1,1 %) [13,29,34,42,43]. ONČ se vyskytuje především v mandibule u jedinců s nedostatečnou ústní hygienou, u ~ poloviny nemocných po extrakčním zákroku, nebo v místě otlaku zubní protézy, k disponujícím okolnostem patří i lokální zánět a terapie kostikosteroidy [34,43]. Vznik ONČ vyžaduje přerušení terapie BFN [12,34]. K preventivním opatřením před nasazením léčby BFN patří panoramatický radiogram čelistí, sanace chrupu, odstranění zánětu dutiny ústní, důsledná ústní hygiena a pravidelná dispenzární péče zubního lékaře. Uplatnění preventivních opatření před léčbou BFN vedlo k snížení incidence ONČ o ~ 75 % [44]. V případě nezbytnosti extrakčního zákroku je v prevenci ONČ dle IMWG guidelines (International Myeloma Working Group) nutné tří měsíční přerušení terapie BFN před výkonem doplněné ATB profylaxí a výplachy dutiny ústní chlorhexidinem. Opětovné nasazení BFN je možné v odstupu 3 měsíců od extrakčního zákroku [35,40]. V USA platí odlišné doporučení ADA (American Dental Association), které přerušení léčby BFN v uvedené situaci nepodporuje pro chybějící data a okolnost, že BFN perzistují v kostní tkáni po mnoho let [45]. Vznik ONČ při terapii denosumabem nasvědčuje, že nejde o přímý důsledek léčby BFN, ale o výsledek zásahu do kostní remodelace, poruchy imunity a porušení slizniční bariéry [30]. Léčba ONČ spočívá v léčbě antibiotiky podle citlivosti, chirurgické toaletě nekrotické léze s případnou aplikací oleje s ozonem (O₃) a celkové oxygenoterapie v hyperbarické komoře. U ~ poloviny ONČ může dojít k hojení, ovšem u ~ poloviny nemocných v případě restartování léčby BFN dochází k rekurenci [44]. Znovunastolení terapie BFN je možné až po zhojení ONČ, a to především v případě, že ONČ nevznikla spontánně bez vyvolávajícího extrakč-

ního zákroku [34]. U MM může dojít rovněž v případě prolono-
vané, > 5leté terapie BFN v důsledku
narušené přirozené kostní remode-
lace k vývinu patologické kostní
zlomeniny stehenní kosti nebo me-
tatarzálních kůstek.

Perspektivní možnosti léčby MKN

I když léčba BFN významně omezuje projevy MKN, nevede k úplné eliminaci osteoresorpce, takže existuje stále významný prostor pro další zlepšování výsledků léčby [10,12]. Přípravky s nadějnou perspektivou brzkého uplatnění v klinické praxi jsou shrnuty v tab. 2.

Denosumab

V nadějném světle se jeví plně humánní monoklonální protilátka (MoAb) s vazbou na RANKL (denosumab), uplatňující se prostřednictvím inhibice tvorby a přežití OKL útlumem ložiskové osteoresorpce s napodobením účinku OPG (osteoprotegerinu) [1,31,44]. Léčba denosumabem spočívá v podkožní aplikaci 120 mg 1× měsíčně [42]. V případě léčby myelomových kostních lézí byla prokázána jeho účinnost a bezpečnost, k nežádoucím účinkům patří zejména reakce akutní fáze, periferní edém a kachexie [26,44,46,47]. Aplikace jedné dávky denosumabu vede k obdobnému snížení ukazatelů osteoresorpce (NTX v séru a v moči) jako po PAM, avšak s podstatně delším léčebným účinkem (80 vs 30 dnů) [26]. Na rozdíl od ZA není překážkou jejího nasazení porucha renální funkce, přínosem je i efektivita u nemocných refrakterních na léčbu BFN. Bylo zjištěno obdobné, event. i podstatněji-
ší snížení výskytu SRE, ONČ, méně často „flu-like“ syndrom a častěji hypokalcemie [42,46]. Vzhledem k předběžným údajům o vyšší mortalitě a kratším OS nežli při léčbě ZA, rozhodnou o jeho registraci pro léčbu MKN výsledky probíhajících klinických studií [31, 42,44].

Nové přípravky s perspektivním uplatněním v léčbě MKN

Z preklinických studií vyplývá, že nové přípravky s „terčovým“ účinkem na kostní tkáň mohou vést k restauraci kostní homeostázy, inhibici kostní bolesti a SRE, případně i nádorového růstu [47]. Jsou zkoušeny přípravky s predilekčním „terčovým“ účinkem na zvýšení OBL-osteofomace, např. MoAb proti aktivinu A a sklerostinu, neutralizační protilátky proti DKK-1 (dickkopf-1), HGF (hepatocytový růstový faktor) a TGF-β₁ (transformující růstový faktor-β₁),

Tabulka 2
Nové přípravky pro léčbu myelomové kostní choroby [47]

Název přípravku	Mechanismus účinku	Terčový element
Denosumab	protilátka neutralizující RANKL	OKL
LY2127399	protilátka neutralizující BAFF	OKL
MLN3897	inhibitor CCR1	OKL
BHQ880	protilátka neutralizující DKK1	OB
ACE-011	protilátka neutralizující receptor pro Aktivin A	OKL a OB

Tabulka: RANKL – aktivátor receptoru nukleárního faktoru κ-B ligandy, OKL – osteoklast, BAFF – faktor aktivující B-buňky, DKK-1 – dickkopf-1, OB – osteoblast

uplatňující se přes částečný duální účinek především ve zvýšení diferenciace, aktivity a funkce OBL. Podání inhibitoru aktivinu A (ACE-011, sotatercept), uplatňující se přes jistou inhibici OKL především stimulací diferenciace a funkce OBL prokázalo ústup kostních bolestí, zvýšení objemu a mineralizace kostní tkáně, provázené vzestupem bALP (kostní izoforma alkalické fosfatázy), PINP (aminotermální propeptid prokolagenu typu-I) a redukcí osteolytických lézí s poklesem CTX a TRACP-5b, navíc i ústup tumoru s poklesem M-proteinu a zlepšením anemie [31,46–48]. Analýza účinku neutralizačních MoAb inhibujících aktivitu sklerostinu (AMG775, romosozumab; AMG 785 resp. CDP7851) prokázala potlačení MM-elementy navozené inhibice apoptózy a funkce OBL, provázené vzestupem PINP, bALP, OC (osteokalcin) a u postmenopauzálních žen zvýšením BMD páteře [48,49]. Neutralizační protilátky anti-DKK-1(BHQ880), podporující zvýšení diferenciace mezenchymálních kmenových buněk v OBL a redukcí OKL zvýšení kostní novotvorby s úpravou BMD, nárůst trabekulární kosti s ústupem osteolytických lézí a v rámci anti-MM efektu i redukcí nádorové tkáně [50].

K experimentálně testovaným přípravkům, spojeným zejména s inhibicí OKL-resorpce patří inhibitory CCR-1, MIP-1α (makrofágový zánětlivý faktor-1α, MLN 3897, antagonist receptoru chemokinu CCR s inhibicí AKT a CCL-3 signální dráhy), anti-BAFF (aktivační faktor B-buněk), selektivní inhibitory SCIO-469 (inhibitor p38alfa MAPK), p38, HSP90, FRP-2 (frozled-reactive protein), PI3AK/AKT/mTOR, SFRP-3, LY294002 (AKT inhibitor), AZD6244 (inhibitor regulační proteinkinázy) [47] a JQ1 (thienotriazolo-1,4-diazapin) [31]. Do této skupiny patří i inhibitor BTK (brutonovy tyrosin kinázy, tj. ibrutinib), uplatňující se prostřednictvím útlumu NF-κB a přímou inhibicí OKL, což přináší nejen omezení osteolytického procesu, ale i anti-MM efekt s omezením nádorového růstu [13,48]. Inhibitory CCR1 (MLN3897, CCX721, BX471) vedou k útlumu signální dráhy

CCL3/CCR1 a prostřednictvím útlumu proliferace OKL, MM-buněk a potlačení inhibice OBL k redukci osteolytických lézí, denzity kapilár a nádorové tkáně [48]. V preklinické fázi léčby MKN je rovněž ověřování potenciálního přínosu rekombinantní formy OPG (osteoprotegerinu) a inhibitoru katepsinu i histon-acetylázy [13,48]. Zdali najde v této indikaci uplatnění přirozený regulátor kostní remodelace s duálním účinkem, tj. rekombinantní forma PTH (parathormon, teriparatid) napoví výsledky probíhajících klinických studií, potenciálním omezením klinického využití u MM je ovšem osteoresorpční účinek, navození hyperkalémie a především možnost vývinu osteosarkomu, zaznamenaného v experimentálních podmínkách [1,48,51]. Bylo zjištěno, že léčba dyslipidemie statiny je provázena nárůstem BMD, navození stimulací specifického kostního morfogenetického proteinu a snížením proliferace MM-buněk. Ve studiích fáze I je ověřován přínos kombinace přípravků s anti-MM, anti-OKL a pro-OBL účinkem, např. kombinace anti-DKK-1 a BZB, případně anti-BAFF, anti-DKK-1 a ZA nebo anti-aktivinu A a LEN, případně ZA [47]. Široká paleta doposud jen experimentálně testovaných přípravků v případné kombinaci s BFN vykazuje nadějný potenciál k obohacení současné terapie MKN, zejména z hlediska indukce kostního reparačního procesu [52].

Inhibitory proteazomu

Při anti-MM terapii inhibitorem proteazomu (PI), tj. bortezomibem (BZB) bylo na rozdíl od KCH, radioterapie a/nebo VDT/ATKB zjištěno příznivé ovlivnění osteoformace [52,53]. Bortezomib moduluje interakci mezi MM-buňkami a elementy niche KD, včetně zastoupení OKL a OBL [48]. Dochází k úpravě kostní remodelace s nárůstem kostní novotvorby k vzestupu účinku PTH a zvýšení počtu a aktivity OBL dokumentovaného dramatickým vzestupem bALP, OC a PINP, a to nejvíce v CR a VGPR [41,53,54]. Při léčbě BZB byla zjištěna modulace osy RANK/RANKL s poklesem biologické aktivity NF- κ B, navozující kon-

komitantní inhibici diferenciaci, aktivity a přežití zralých OKL, doložené snížením hladiny sRANKL, OPG, MIP-1, osteopontinu, DKK-1, ICTP, CTX a TRACP-5b [55]. Skutečně pozitivní ovlivnění MKN bortezomibem je dokumentováno snížením výskytu SRE, vzestupem objemu kostní tkáně a v případě CR i hojením a remineralizací kostních lézí s přítomností sklerotických změn [53,56]. Rozsah, lokalizace a charakter sklerózy je individuálně odlišný a nepředvídatelný, zaznamenaný i u suboptimální hematologické léčebné odezvy a v případě současné léčby kortikosteroidy [53]. Bortezomibem indukovaná osteoskleróza byla pozorována v 17,7 % a přetrvávala ~ 1 rok po skončení terapie [57]. Zvýšení objemu novotvořené kosti bylo ověřeno zvýšeným vychytáváním tetracyklinu při mikroCT analýze, nárůstem počtu OBL/mm², rozšířením zóny osteoidu, zvýšením počtu a rozšířením trabekul, vzestupem BMD vychytávání označeného methyl-difosfonátu OBL při kostní scintigrafii a především zmenšením, případně i vymizením osteolytických lézí při CT vyšetření [51–54,57]. Terapie myelomu BZB tedy upravuje metabolický poměr mezi aktivitou OKL a OBL potlačením MM-zprostředkované aktivity OKL-resorpce a navýšením OBL-formace, a to významněji u vyššího anti-MM léčebného efektu [1,41,53–54]. Taktéž příznivý výsledek léčby relapsu MM carfilzomibem vedl k zvýšení bALP a obdobně jako ostatní IP, tj. BZB a oprozomib se uplatňuje při zvýšení kostní novotvorby [44].

Imunomodulační přípravky

Imunomodulační přípravky (IMiDy), tj. thalidomid (THAL) a zejména jeho deriváty lenalidomid (LEN) a pomalidomid (POM) se prostřednictvím úpravy poměru RANKL/OPG podílejí v případě příznivého anti-MM výsledku na inhibici OKL a aktivaci OBL [54,58]. Terapie myelomu THAL v kombinaci s dexametazonem (DXM) vedla k významnému poklesu osteoresorpčních ukazatelů (CTX, TRACP-5b), nikoliv ale k novotvorbě kosti a hojení osteolytických lézí

Tabulka 3
Skóre rizika vzniku patologické zlomeniny dle Mirelse [9,59]

Body	1	2	3
Místo	horní končetina	dolní končetina	peritrochanterická oblast
Bolest	lehká	střední	těžká
Typ metastázy	plastická	smíšená	lytická
Velikost (průměr ložiska/šifka kosti)	< 1/3	1/3–1/2	> 2/3

Poznámka: Skóre: < 7 – nevyžaduje profylaktickou osteosyntézu; 8 – hraniční indikace preventivní osteosyntézy, ≥ 9 – vždy indikace preventivní osteosyntézy

[11]. Rovněž efektivní terapie kombinací LEN s DXM vedla k snížení CTX bez ovlivnění osteoformace, v případě POM zatím chybí relevantní klinická data [11,44].

Chirurgická a ortopedická léčba MKN

Cílem chirurgické nebo ortopedické intervence u MM je odstranění bolesti, podpora mobility, zábrana nebo náprava fraktur dlouhých kostí a nestabilních zlomenin obratlů nebo odstranění útlaku míchy [35]. S neustále se lepšícími výsledky komplexní terapie MM ovšem význam chirurgického přístupu klesá. Ošetření patologických zlomenin u MM se od zlomenin zdravých osob poněkud liší a je nezdědka spojeno s radioterapií [9,13]. K osteosyntéze se přistupuje nejen v případě hrozící či dokonané patologické fraktury, ale i v případě rozsáhlého osteolytického ložiska s významným oslabením pevnosti trabekulární a kompaktní kosti. Při indikaci k chirurgickému řešení se lze opřít o výsledek Mirelsova skórovacího systému (tab. 3), zohledňujícího vedle intenzity bolesti velikost a umístění osteolytického ložiska. Pravděpodobnost patologické zlomeniny se zvyšuje při skóre > 7 bodů [9,59]. U čerstvé zlomeniny obrátle rozhoduje o indikaci k operačnímu zákroku neurochirurg, o potřebě a délce nasazení ortézy ortoped. Při nestabilní kompresivní fraktuře obrátle a/nebo přítomnosti neurologického výpadku je nutné provedení do 24 hodin MR (vhodnější nežli CT), neboť výsledek rozhoduje o způsobu řešení, tj. použití vertebroplastiky nebo kyfoplastiky, zatímco dnes již pouze výběrově dekompresivní laminektomie, indikované především u rezistentní formy MM a/nebo retropulzním posunu kostních fragmentů [15,35,60]. Nynější rezervovaný vztah k dekompresivní laminektomii je vyvolán nebezpečím následné instability páteře a oddálením intenzivní anti-MM terapie [15]. V současnosti se upřednostňuje stabilizace páteře s pomocí titanové sítky [15]. Prodléva v řešení útlaku míšních struktur hrozí rozvojem nevratných neurologických změn, včetně paraparézy dolních končetin [59].

Kyfoplastika a vertebroplastika

Zařazení miniinvazivních operačních postupů, jakými jsou vertebroplastika (perkutánní injekční vyplň osteolýzy kostním cementem) nebo balonková kyfoplastika (navigovaná inserce speciální jehly do nitra komprimovaného obrátle s reverzí jeho výšky nafouknutým balonkem a zpevněním obratlového těla instalací metylmetakrylátového cementu) s odstraněním deformace páteře přinesla nemocným bezprostřední zmírnění nebo odstranění bolesti, zlepšení funkčního stavu a kvality života, včetně zkrácení délky hospitalizace [35,37,61,62]. Augmentace obratlů by měla být provedena co nejdříve od vzniku kompresivní fraktury, přičemž pro nebezpečí stresové fraktury by nemělo být

v jednom sezení ošetřeno > 3 obratlů [15]. Předností kyfoplastiky je minimální invazivita, nízké riziko extravazace cementu a možnost provedení bez oddálení standardní anti-MM léčby [15,63].

Radiační léčba MKN

Nedílnou součástí léčby MKN, je vzhledem k vysoké radiosenzitivitě myelomové tkáně (plazmocytolytický a antiedémový efekt) paliativní/analgetická ložisková radioterapie (RT) [15]. K indikacím, výběrově i se současnou chemoterapií patří potlačení bolesti nereagujících na analgetickou léčbu, rozsáhlé osteolytické léze nereagující na anti-MM terapii, hrozící i vyjádřená patologická fraktura, řešení útlakových neurologických příznaků, včetně míšní komprese, extramedulární propagace myelomu a podpora rekalcifikace osteolytických ložisek [12,15,35,37]. Kurativní RT osteolytických ložisek potlačuje myelomovou infiltraci a nebezpečí patologické zlomeniny, zatímco analgetická aktinoterapie přináší potlačení bolesti a spotřeby analgetik [9,59]. Ložisková RT by měla být zahájena co nejdříve, vesměs v úzké vazbě na léčbu kortikosteroidy (např. DXM 40–60 mg/den/4–6 dnů) [15]. Celková radiační dávka a stupeň frakcionace se upravují podle vytčeného cíle. U nemocných v dobré klinické kondici a s příznivou prognózou se standardně používá celková radiační dávka 36–40 Gy rozdělená do 10–12 frakcí s co největším zúžením ozařovacího pole jako prevence nevratného poškození funkce KD, nebo jiných tkání s vývinem fibrózy, lymfedému, neuropatie či dokonce parézy [35]. V současnosti se v léčbě bolestí skeletu, léčby seniorů a jako doplněk chirurgické prevence či stabilizace zlomenin preferuje jednorázová aplikace 8–10 Gy, neboť nebyla zjištěna rozdílnost ve srovnání s 2týdenní ložiskovou RT v celkové dávce 30 Gy [15,35,44,64]. Nutno uvést, že k frakturám obratlů dochází méně často v obratlích ozářených [13]. Ložisková RT je vhodným doplňkem standardní anti-MM léčby, využívaná u 20–40 % nemocných. Nutno mít na zřeteli, že antracykliny a PI se vyznačují radiosenzitivním efektem [11,20,44]. V současnosti se jen značně omezeně používá v případě rozsáhlých bolestivých kostních lézí u pokročilého MM refrakterního na anti-MM terapii technika „hemibody irradiation“, nebo výjimečně před allogenní transplantací KD „total body irradiation“, neboť jsou provázeny vysokou toxicitou včetně mukozitidy, diarrhoe a prodloužené pancytopenie.

V případě solitárního kostního plazmocytomu (SKP) má ložisková RT u většiny nemocných kurativní efekt [12]. K potlačení bolesti se v případě SKP používá ložisková dávka 30–40 Gy v 10–15 frakcích, zacílená na oblast detekované léze s pomocí MR, rozšířená v rámci prevence relapsu o ~ 2 cm bezpečnostní lem [9,13]. Výsledek léčby lze hodnotit v odstupu 3 měsíců s pomocí FDG-PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s použitím fluorode-

oxyglukózy) [59]. V případě SKP > 5 cm se doporučuje nejprve chemoterapie jako u aktivního MM doplněná o následnou ložiskovou RT.

Léčba MKN s pomocí radionuklidů

Použití radionuklidů v léčbě MKN vychází z jejich afinity ke kostní tkáni nadané intenzivní remodelací a z jejich lokálního radioterapeutického účinku. Na podkladě pozitivních zkušeností s paliativní léčbou radionuklidy s afinitou ke kostní tkáni u metastatického karcinomu prostaty a prsu se na Mayo klinice osvědčil před ATKB přípravný režim sestávající z kombinace 40 Gy ^{153}Sm -EDTMP (samarium- ^{153}Sm -etyl-

len-diamin-tetrametylen fosfonát) s melfalanem 200 mg/m² [65]. Přihojení štěpu se nelišilo od standardní ATKB, nebyla zjištěna radiační, ani jiná toxicita. Léčba MKN u refrakterní formy MM v seniorském věku kombinací ^{153}Sm -EDTMP a ZA vedla k dlouhodobému snížení léčebně refrakterních bolestí skeletu. Při léčbě radionuklidy bylo zjištěno zvýšení radiosenzitivity po podání BZB a THAL, zprostředkované synergií v podpoře apoptózy a inhibici proliferace myelomových buněk. Je ale nasnadě, že teprve získání dalších zkušeností s léčebným použitím radionuklidů napoví, zdali jde o reálné obohacení léčebných možností v pokročilé, progresivní fázi MM s extenzivní formou MKN.

Tabulka 4
Doporučení EMN (European Myeloma Network) pro léčbu MM bisfosfonáty [33]

1. Všichni nemocní s adekvátní funkcí ledvin ($\text{CrCl} > 30 \text{ ml/min.}$) a přítomností osteolytických lézí při diagnóze MM by měli být léčeni při zahájení specifické antimyelomové terapie: • ZA 4 mg ≥ 15 minutová i. v. infuze v intervalu 3–4 týdnů, nebo • PAM 90 mg v 2–4 hodinové i. v. infuzi fyziologického roztoku v intervalu 3–4 týdnů
2. Nemocní se symptomatickou formou MM bez přítomnosti kostních lézí při vyšetření konvenční radiografií skeletu by měli být léčeni ZA.
3. Není jasné, zdali nemocní bez známek poškození skeletu vyšetřeného s pomocí MR a PET/CT mají z léčby BFN prospěch.
4. U nemocných s asymptomatickou formou MM (při nezahájení antimyelomové terapie) se zahájení léčby BFN nedoporučuje: • v případě OSP nebo zlomenin obratlových těl bez vztahu k MM se podávají BFN i u asymptomatické formy MM jako u OSP (ZA v dávce 5 mg/rok)
5. ZA se podává kontinuálně, není ale známo, zdali nemocný s dosažením CR nebo VGPR má z pokračující terapie ZA prospěch.
6. Pokud jde o PAM, nejsou známa data podporující kontinuální podávání: • terapie PAM by měla trvat 2 roky, pokračování v terapii závisí na individuálním rozhodnutí lékaře
7. Všichni nemocní léčení BFN by měli být zajištěni v rámci prevence hypokalcemie suplementací vápníku a vitamínu D ₃ : • hladina vitamínu D v séru by měla být vyšetřena nejméně 1×/rok a na podkladě výsledku upravena jeho substituční dávka
8. U všech nemocných léčených BFN by měl být monitorován stav funkce ledvin vyšetřením CrCl , mineralogramu a albuminurie: • CrCl by měla být vyšetřena před každou nitrožilní infuzí BFN; • při CrCl 30–60 ml/min. nutno adekvátně snížit dávku ZA beze změny trvání infuze, zatímco v případě PAM je nutno prodloužit délku infuze na 4 hod.; • ZA a PAM by neměly být podány při poklesu CrCl na < 30 ml/min.; • CLO může být podáván při poklesu CrCl na > 12 ml/min.; • dojde-li k deterioraci ledvinové funkce s poklesem CrCl na < 10 % výchozí hodnoty, nutno terapii BFN přerušit; • v případě irreverzibilního selhání ledvin se zařazením do chronického dialyzačního programu by měla být rovněž podávána terapie BFN v měsíčních intervalech, s průběžným monitorováním hladiny vápníku pro vysoké riziko hypokalcemie; • u všech ostatních nemocných v hemodialyzačním programu nutno vyčkat s léčbou BFN do odstranění závislosti na dialýze a do úpravy renální funkce s CrCl na > 30 ml/min.
9. Před zahájením léčby BFN by měli všichni nemocní podstoupit stomatologické vyšetření s důkladnou sanací chrupu (tj. zubní extrakce a ostatní traumatizující stomatologické zákroky).
10. V případě ONČ nutno podávání BFN přerušit, opětovné nastolení léčby je vázáno na zhojení ONČ a individuální rozhodnutí lékaře.

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, CrCl – clearance kreatininu, ZA – kyselina zoledronová, PAM – pamidronát, MR – magnetická rezonance, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií, BFN – bisfosfonát, OSP – osteoporóza, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, CLO – klodronát, ONČ – osteonekróza čelisti

Tabulka 5

Nová doporučení IMWG (International Myeloma Working Group) pro použití bisfosfonátů u mnohočetného myelomu [35]

Léčebný přístup	Doporučení
Výběr nemocných	nově diagnostikovaní nemocní s MM vyžadující antimyelomovou terapii (bez ohledu na stav skeletu)
Způsob podání	nitrožilní aplikace
Trvání a způsob léčby	V rámci iniciační terapie podání BFN 1x měsíčně s trvalým podáváním nemocným bez dosažení remise MM. Přerušení terapie po 2 letech v případě dosažení CR/VGPR. Pokračování terapie BFN v případě ≤ PR.
Monitorace terapie	vyšetření CrCl 1x měsíčně
Volba BFN	ZA (léčba 1. volby) PAM (léčba 2. volby) CLO (pouze u nemocných s nemožností hospitalizace, s těžkou invaliditou a s kontraindikací ZA a PAM)

Zkratky: MM – mnohočetný myelom, BFN – bisfosfonát, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, CrCL – clearance kreatininu, ZA – kyselina zoledronová, PAM – pamidronát, CLO – clodronát

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)

Analýza jedinců s MGUS (monoklonální gamapatie nejistého významu) odhalila ve vztahu k jejímu trvání zvýšenou prevalenci OP a OSP, zejména ale 3× častější výskyt patologických zlomenin nejvíce zatížených obratlů nežli ve zdravé populaci [15,66]. Z předchozích studií ale vyplývá, že v případě MGUS a SKP bez OSP nebo OP není léčba BFN přínosná [10,16], zato jedinci s OSP nebo OP, léčení 2× ročně nitrožilní aplikací 4 mg ZA se vyznačovali významným nárůstem BMD páteře a krčku femoru [13,67]. Rovněž terapie alendronátem (70 mg p. o./týden) vedla ke zvýšení BMD bederních obratlů a krčku femoru u jedinců s MGUS a přítomností OSP a/nebo frakturou obratlových těl. I v současnosti zůstává stále nezodpovězena otázka, zdali by měla být zahájena léčba BFN u MGUS co nejčasněji [15].

Doporučení pro léčbu MKN dle EMN a IMWG

Optimální způsob léčby BFN u MM není stále definitivně vyřešen a z pohledu klinické praxe v jednotlivých zemích se dosti liší. V několika předchozích letech byla sestavena řada „guidelines“, vycházejících z aktuálního stavu vědění a národních zvyklostí, např. v USA nebyl nikdy zaregistrován CLO pro perorální terapii. Recentní doporučení pro léčbu MM bisfosfonáty sestavená EMN (tab. 4) [33] a IMWG (tab. 5) [35] navazují na řadu předchozích „guidelines“, např. NCCN [4], ASCO [36], „Mayo Clinic Consensus“ pro použití BFN u MM [40] a ESMO (European Society for Medical Oncology) [68], akceptující aktuálně dosažené pokroky v této oblasti. Dle posledních EMN „guidelines“ z roku 2015 [33], upřesňujících v některých aspektech předchozí velmi podrobná doporučení

IMWG [35], je nutno léčbu BFN nasadit všem nemocným s MM již při zahájení anti-MM terapie 1. linie bez ohledu na stav skeletu, tj. případně i bez osteolytických lézí (tab. 4) [33]. Plné znění textu sestaveného IMWG v roce 2013 (tab. 5) [35], shrnující veškeré aspekty léčby MKN, včetně odborných postojů předních evropských a amerických expertů pro MKN zahrnuje ve srovnání s úžeji pojatými EMN „guidelines“ pro použití BFN řadu zpřesňujících informací:

- U nově diagnostikovaných nemocných se symptomatickým MM je preferována ZA před CLO pro její anti-MM efekt, vedoucí vedle prevence SRE rovněž k prodloužení OS. K potlačení bolesti u MKN je možno použít nitrožilní léčbu ZA nebo PAM s tím, že byla připuštěna i perorální terapie CLO. V prevenci SRE má léčba 30 vs 90 mg PAM srovnatelný efekt. Domácí nitrožilní infuzní terapie nebo perorální léčba BFN by měla být rezervována pouze pro nemocné s nemožností hospitalizační péče.
- V případě OSP nebo OP, způsobené MM by měla být zahájena léčba BFN obdobně jako u čerstvě zjištěného a léčeného MM.
- V případě „low“ a „intermediate risk“ asymptomatického/doutnajícího MM (SMM) s OSP rozpoznanou s pomocí DXA by měla být podána léčba BFN v dávce odpovídající terapii involuční OSP. V případě „high risk“ SMM, nebo nelze-li odlišit ztrátu kosti při MM od ztráty podmíněné pokročilým věkem se doporučuje použití BSP v dávce jako u symptomatického MM, zejména je-li přítomen abnormní nález při MR.
- V případě dosažení CR nebo VGPR by měla být léčba ZA nebo PAM přerušena po 1–2 letech. V podávání ZA nebo PAM by mělo být ovšem pokračo-

váno v případě aktivní formy MM i po 2letém trvání terapie. Léčba ZA nebo PAM by měla být vždy opětovně nasazena v případě relapsu nemoci, pokud byla v CR nebo VGPR přerušena.

- e) V případě bolesti a/nebo dalších projevů kompresivní fraktury obratlů je léčbou volby balonková kyfoplastika. Vzhledem k chybějící randomizované studii u MM je role vertebroplastiky nejasná.
- f) V případě nezvládnutelné bolesti, hrozící nebo přítomné kompresivní zlomeniny obratle, útlaku míchy nebo extramedulární propagaci MM a u solitárního plazmocytomu lze individuálně použít paliativní, níže-dávkovanou radiační terapii (~ 30 Gy). Musí být ale zohledněn klinický stav, nezbytnost urgentního řešení, výsledek předchozí léčby a snaha o zachování funkce KD. Současné nové způsoby léčby s rychlým účinkem snižují potřebu paliativní radio-terapie.
- g) V případě zlomenin dlouhých kostí, komprese obratlů s útlakem míchy a s instabilitou páteře je nutno zajistit ortopedickou a neurochirurgickou konzultaci spolu s vyjádřením názoru onkologa a hematologa.
- h) U MGUS je doporučena léčba BFN v dávkování používaném při léčbě OSP. Vzhledem k prokázanému vztahu výsledků DXA a výskytu SRE se doporučuje používat k hodnocení stavu skeletu u MGUS vyšetření BMD s pomocí DXA.
- i) U nemocných se SKP bez přítomnosti OSP není léčba BFN indikována. V případě OSP je doporučena obdobná léčba BFN jako u involučního typu OSP. V duchu IMWG i EMN „guidelines“ vyznělo i Doporučení CMG 2012 (Česká myelomová skupina) uvádějící, že léčba BFN je vhodná nejen v symptomatické, ale individuálně i v asymptomatické fázi MM s preferencí nitrožilní aplikace ZA nebo PAM, neboť při dodržení dávkování a zohlednění závažnosti renální poruchy přináší snížení projevů MKN včetně SRE [9].

Závěr

Komplexní léčba MKN, nejvýznamnější příčiny morbidit a mortality MM zahrnuje použití BFN (preferenčně ZA, případně PAM), individuálně i ložiskovou radioterapii, balonkovou kyfoplastiku či operační řešení podle zásad vypracovaných IMWG, EMN a CMG, což vede spolu s účelnou anti-MM terapií k redukci závažných forem osteolytického myelomového procesu, SRE, k zlepšené kvalitě života a v případě ZA nadané anti-MM účinkem i k prodloužení OS. Hlubší poznání biologie kostní destrukce u MM se stalo východiskem pro testování nových přípravků s „terčovým“ účinkem, upravujících kostní remodelaci inhibicí osteoklastické resorpce a/nebo potenciace osteoblastické kostní novotvorby, např. inhibitory proteozomu (bortezomib, carfilzomib), RANKL (denosumab), aktivinu A (sotatercept), MoAb proti sklerostinu,

DDK-1 a řady dalších, jež v kombinaci s BFN a anti-MM terapií nabízejí perspektivu nových potenciálních možností ke zlepšení dosavadní strategie léčby MKN.

Seznam zkratk

¹⁵³ Sm-EDTMP	samarium- ¹⁵³ etylen-diamin-tetrametylén-fosfonát
ADA	American Dental Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATK	autologní transplantace kmenových krvetvorných buněk
BAFF	faktor aktivující B-buňky
bALP	kostní izoforma alkalické fosfatázy
BFN	bisfosfonáty
BMD	bone mineral density
BTK	brutonova tyrosin kináza
BZB	bortezomib
CLO	klodronát
CMG	Česká myelomová skupina
CR	kompletní remise
CrCl	clearance endogenního kreatininu
CT	výpočetní tomografie
CTX	C-telopeptid
DDK-1	dickkopf-1
DXA	dvouenergiová kostní absorpciometrie (osteodenzitometrie)
DXM	dexametazon
EMN	European Myeloma Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG-PET/CT	pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie s použitím fluorodeoxyglukózy
FRP-2	freezed-related protein-2
GIT	gastrointestinální trakt
HGF	hepatocytový růstový faktor
IBN	ibandronát
ICTP	karboxyterminální telopeptid-I
IMID	imunomodulační přípravky
IMWG	International Myeloma Working Group
KD	kostní dřev
KCh	konvenční chemoterapie
LEN	lenalidomid
MGUS	monoklonální gamapatie nejisté etiologie
MIP-1 α	makrofágový zánětlivý protein-1 α
MKN	myelomová kostní choroba
MM	mnohočetný myelom
MoAb	monoklonální protilátka
M-protein	monoklonální protein
MR	magnetická rezonance
MRC	Medical Research Council
NCNN	National Comprehensive Cancer Network

NMSG	Nordic Myeloma Study Group
NTX	N-telozeptid
OBL	osteoblast
OC	osteokalcin
OKL	osteoklast
ONČ	osteonekróza čelisti
OP	osteopenie
OPG	osteoprotegerin
OS	celkové přežívání
OSP	osteoporóza
PAM	pamidronát
PFS	progression free survival
PI	inhibitor proteosomu
PICP	karboxyterminální propetid prokologenu typu-I
PINP	aminoterminální propeptid prokologenu typu-I
POM	pomalidomid
PR	parciální remise
PTH	parathormon
RANKL	ligand receptoru aktivátoru nukleárního faktoru- κ B
RT	radioterapie
SKP	solitární kostní plazmocytom
SMM	„smoldering“ mnohočetný myelom
SRE	skeletal related events
TGF- β_1	transformující růstový faktor- β_1
THAL	thalidomid
TRACP-5b	5b-izofорма tartarát-rezistentní kyselé fosfatázy
TTP	time to therapy
VDT	vysoce dávkovaná chemoterapie
VGPR	velmi dobrá parciální remise
ZA	kyselina zoledronová

Literatura

- Roodman D. Recent advances in the treatment of myeloma bone disease. <http://www.myelomabeacon.com/news/2011/09/23/recent-advances-in-the-treatment-of-multiple-myeloma>.
- Roodman GD. Myeloma bone disease. 1st ed. New York, Springer Science 2010; p 252.
- Ščudla V, Adam Z. Současné možnosti diagnostiky a léčby myelomové kostní nemoci v klinické praxi. *Vnitř Lék* 2012;58:164–174.
- Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, Djulbegovic B, Fung HC, Gasparetto C, Godby K, Hofmeister C, Holmberg L, Holstein S, Huff CA, Kassim A, Krishnan AY, Kumar SK, Liedtke M, Lunning M, Raje N, Singhal S, Smith C, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Weber D, Yahalom J, Shead D, Kumar R. Multiple myeloma, version 2.2016; Clinical practice guidelines in oncology. National comprehensive cancer network (NCCN). *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1398–1435.
- Ščudla V, Minařík J, Pika T, Heřman M, Mysliveček M. Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu. I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby. *Osteol bull* 2016;21:124–135.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordon R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New Engl J Med* 1996;334:488–493.
- Vallet S, Raje N. Bone anabolic agents for the treatment of multiple myeloma. *Cancer microenvironment* 2011;4:339–349.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. National cancer institute haematological oncology clinical study group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–1999.
- Hájek R, Adam Z, Ščudla V, Maisnar V, Bačovský J, Špička I, Krejčí M, Kessler P, Minařík J, Sandecká V, Radocha J. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2012 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transfúze Hematol dnes* 2012;18:(Suppl.1) 1–89.
- Berenson JR. The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. www.uptodate.com; 2012 Up ToDate.
- Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:113–125.
- Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Brit Med Bull* 2014;111:117–138.
- Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. *Europ J Cancer* 2006;42:1554–1563.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735–1744.
- Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica* 2013;104546.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European myeloma network. *Ann Oncol* 2009;20:1303–1317.
- Radl J, Croese JW, Zurcher C, Van den Enden-Vieeen MH, Brondijk RJ, Kazil M, Haaijman JJ, Reitsma P, Bijvoet OL. Influence of treatment with APD-bisphosphonate on the bone lesions in the mouse 5T2 multiple myeloma. *Cancer* 1985;55:1030–1040.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Cremer F, Alsina M, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Glosmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD 003188. PubMed PMID:12137679:6
- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD003188.
- Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, Duchosal MA, Heim D, Hess D, Hess U, Ketterer N, Lerch E, Matthes T, Mey U, Pabst T, Taverna Ch, Zander T, Renner Ch. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14100.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen K, Elomaa J. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finish leukemia group. *Lancet* 1992;340:1049–1052.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC working party on leukemia in adults. *Brit J Haematol* 1998;100:317–325.
- Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745–751.
- D Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, Iannitto E, Falcone A, Guariglia R, Pietrantonio G, Villani O, Martorelli MC, Mansueto G, Sanpaolo G, Cascavilla N, Musto P, Gimema (Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto); multiple myeloma working party; Gisl (Gruppo italiano studio linfomi) Cooperative group. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011;52:771–775.

25. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, Herrmann Z, Boewe C, Facon T. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353–2359.
26. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–1228.
27. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Feyers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahle IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisloff E. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic myeloma study group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:973–982.
28. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Kiersy C, Mangiocavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545–1548.
29. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft AJ, Jackson GH, Child JA. National cancer research institute haematological oncology clinical studies group. Effect of induction and maintenance plus long term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical research council myeloma IX trial. *Blood* 2012;119:5374–5383.
30. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1278–1286.
31. Terpos E, Confavreux CB, Clézardin P. Bone antiresorptive agents in the treatment of bone metastases associated with solid tumours or multiple myeloma. *Bonekey Rep* 2015;4:744.
32. Morgan GJ, Child JA, Gregory MW, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, Navarro-Coy N, Drayson MT, Roger G Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross FM, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Wu P, Davies FE. On behalf of the National cancer research institute haematological oncology clinical studies group. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743–752.
33. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, Van de Donk NWCJ, Bruna B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A. On behalf of the European myeloma network. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100:1254–1256.
34. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 2013;121:3325–3327.
35. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentsch S, Raje N, Sezer O, Garcia-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Roodman GD. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.
36. Berenson J, Hillner B, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American society of clinical oncology bisphosphonates expert panel. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719–3736.
37. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:101–119.
38. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3069–3075.
39. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar SV, et al. Treatment of multiple myeloma and related disorders. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009, pp 64–75.
40. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz M, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1047–1053.
41. Terpos F, Kastritis E, Rousnou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N, Eleftherakis-Papaiakovou E, Tsionos KM, Croucher P, Dimopoulos MA. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008;22:2247–2256.
42. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–1132.
43. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moullopoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968–971.
44. Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Prevention and treatment of myeloma bone disease. *Curr Hematol Malig Res* 2012;7:249–257.
45. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. American dental association council on Scientific affairs expert panel on antiresorptive agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendation from the American dental association council on Scientific affairs. *J Am Dental Assoc* 2011;142:1243–1251.
46. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, Terpos E, Hungria V, Spencer A, Alexeeva Y, Facon T, Stewart AK, Feng A, Braun A, Balakumaran A, Roodman GD. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer* 2016;6:e378.
47. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Dev Immunol* 2013;1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289458>.
48. Vallet S, Pozzi S, Patel K, Vaghela N, Fulciniti M, Veiby P, Hideshima T, Santo L, Cirstea D, Scadden D, Anderson K, Raje N. A novel role for CCL3 (MIP-1alpha), in myeloma-induced bone disease via osteocalcin downregulation and inhibition of osteoblast function. *Leukemia* 2011;25:1174–1181.
49. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, Gao Y, Shalhoub V, Tipton B, Haldankar R, Chen Q, Winters A, Boone T, Geng Z, Niu QT, Ke HZ, Kostenuik PJ, Simonet WS, Lacey DL, Paszty C. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:578–588.
50. Pozzi S, Fulciniti M, Yan H, Vallet S, Eda H, Patel K, Santo L, Cirstea D, Hideshima T, Schirtzinge L, Kuhstoss S, Anderson KC, Munshi N, Scadden D, Kronenberg HM, Raje N. In vivo and in vitro effects of a novel anti-DKK1 neutralizing antibody in multiple myeloma. *Bone* 2013;53:487–496.
51. Pennisi A, Li X, Ling W, Khan S, Zangari M, Yaccoby S. The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Amer J Hematol* 2009;84:6–14.
52. Terpos E, Christoulas D, Kokkoris P, Anargyrou K, Gavriatopoulou M, Migkou M, Tsionos K, Dimopoulos MA. Increased bone mineral density in a subset of patient with relapsed multiple myeloma who received the combination of bortezomib, dexamethasone and zoledronic acid. *Ann Oncol* 2010;21:1561–1562.
53. Schulze M, Weisel K, Grandjean C, Oehrlin K, Zago M, Spira D, Horger M. Increasing bone sclerosis during bortezomib therapy in multiple myeloma patients: results of a reduced-dose whole-body MDCT study. *Am J Radiol* 2014;202:170–179.
54. Zangari M, Terpos E, Zhan F, Tricot G. Impact of bortezomib on bone health in myeloma: a review of current evidence. *Cancer Treat Rev* 2012; doi:10.1016/j.ctrv.2011.12.007.
55. Von Metzler I, Krebbel H, Hecht M, Manz RA, Fleissner C, Mieth M, Kaiser M, Jakob C, Sterz J, Kleeberg L, Heider U, Sezer O.

- Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. *Leukemia* 2007;21: 2025–2034.
56. Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Spilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone, in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;22:2247–2256.
 57. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmidt M, Pfanneberg C. Whole body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005;54:289–297.
 58. Bolomsky A, Schreder M, Meissner T, Hose D, Ludwig H, Pfeifer S, Zojer N. Immunomodulatory drugs thalidomide and lenalidomide affect osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells in vitro. *Exp Hematol* 2014;42:516–525.
 59. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M. Kostní nádorová choroba. 1. vydání Praha, Grada Publishing 2005; s. 296.
 60. Utzschneider S, Schmidt H, Weber P, Schmidt GP, Jansson U, Dürr HR. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *Int Orthop* 2011;35:1209–1213.
 61. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *Amer J Neuroradiol* 1997;18:1897–1904.
 62. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, Bastian L, Ashraf T, Vrionis F; Cancer Patient Fracture Evaluation (CAFE) Investigators. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:225–235.
 63. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a reser of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2382–2387.
 64. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austkin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6:247–255.
 65. Dispenzieri GA, Wiseman MQ, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Laumann KM, Allred J, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Porrata L, Elliott MA, Johnston PB, Hogan WJ, Gertz MA. A phase I study of ¹⁵³Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2004;19:118–125.
 66. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651–2655.
 67. Berenson JR, Yellin O, Boccia TV, Flam M, Wong SF, Batuman O, Moezi MM, Woytowitz D, Duvivier H, Nassir Y, Swift RA. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008;14:6289–6295.
 68. Harrouseau JL, Greil R, Kloeke O. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16:145–147.