

# Nízkodávkovaný talidomid u refrakterního a relabujícího mnohočetného myelomu

J. Radocha, V. Maisnar

oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

**Souhrn:** Úvod: Talidomid je jedním z nových léků, které jsou nově používány v terapii mnohočetného myelomu. Jeho imunomodulační aktivita a celá řada dalších účinků byla prokázána jako efektivní v léčbě pokročilého a refrakterního onemocnění. Nejvhodnější dávkovací schéma však není dosud známo a je v současnosti předmětem zkoumání řady klinických studií. *Pacienti a metody:* Retrospektivně jsme vyhodnotili výsledky léčby u 59 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli na našem pracovišti léčeni talidomidem (medián dávky 100 mg) v monoterapii nebo v kombinaci s kortikosteroidy v letech 2000 až 2005. Cílem bylo stanovit procento odpovědí na léčbu u pacientů v různých fázích onemocnění. Odpověď na léčbu byla hodnocena podle standardů EBMT. *Výsledky:* Talidomid byl použit jako léčba 2. linie (1. relaps nebo primárně rezistentní onemocnění) u 59 % pacientů (35 pacientů), jako léčba 3. linie (2. relaps) u 37 % (22 pacientů). 2 pacienti dostávali talidomid jako léčbu 4. linie. Žádný z pacientů neměl talidomid jako součást předchozí léčby. V 1. relapsu dosáhl celkový počet odpovědí (CR – kompletní remise, PR – parciální remise a MR – minimální odpověď) 60 % (21 pacientů), z toho u 2 pacientů CR (6 %), u 12 nemocných PR (35 %) a dalších 6 MR (17 %). Ve 2. relapsu bylo dosaženo celkem 45 % odpovědí (10 pacientů), z toho u 3 pacientů CR (14 %), 1 pacienta PR (5 %) a 5 pacientů MR (23 %). Přestože jsme v hodnoceném souboru nemocných nezaznamenali statisticky významný rozdíl v léčebných odpovědích při použití talidomidu v 1. a ve 2. relapsu, u nemocných léčených pro 2. relaps jsme pozorovali vyšší procento progresí na léčbě (32 % vs 14 %). 2 pacienti, kteří dostávali talidomid ve 3. relapsu, uspokojivé odpovědi na léčbu nedosáhli (progrese resp. krátká stabilizace onemocnění s následnou progresí). Celkem pouze u 3 pacientů (5 %) z hodnoceného souboru bylo nutné ukončení léčby z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků (neuropatie, alergická reakce, leukopenie). Doba sledování užívání talidomidu v obou skupinách byla 3–62 měsíců (medián 10 měsíců), v 1. relapsu 3–60 měsíců (medián 12 měsíců) a ve 2. relapsu 3–57 měsíců (medián 6 měsíců). Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi procentem odpovědí, ani v délce trvání účinku mezi skupinou pacientů v 1. a 2. relapsu. *Závěr:* Talidomid je v léčbě mnohočetného myelomu velmi účinným lékem. V našem sledování jsme prokázali účinnost talidomidu při jeho použití bez ohledu na pokročilost onemocnění. Námi používané nižší dávky jeví srovnatelnou účinnost s dávkami vyššími, pokud data srovnáme s výsledky jiných studií. Nespornou výhodou přitom je skutečnost, že podávání nižších dávek talidomidu vede ke snížení výskytu jeho nežádoucích účinků.

**Klíčová slova:** talidomid – nízké dávky – mnohočetný myelom – léčba – relaps

## Low-dose thalidomid in refractory and relapsing multiple myeloma

**Summary:** *Introduction:* Thalidomide is one of the drugs which are newly used in the therapy of multiple myeloma. Its immunomodulating action and a number of additional effects have been proven in the treatment of advanced and refractory stage of the disease. However, the best dosing scheme has not yet been discovered and is the subject of research in a number of clinical studies today. *Patients and methods:* On a retrospective basis, we evaluated results for 59 patients with multiple myeloma who were treated with thalidomide in our facility (median dose of 100 mg), in monotherapy or in combination with corticosteroids, between 2000 and 2005. The objective was to determine the percentage of responses to treatment in patients at different stages of the disease. Response to treatment was evaluated in accordance with EBMT standards. *Results:* Thalidomide was used as 2<sup>nd</sup> line therapy (1<sup>st</sup> relapse or primarily resistant disease) in 59 % of cases (35 patients), and as 3<sup>rd</sup> line therapy (2<sup>nd</sup> relapse) in 37 % of cases (22 patients). 2 patients were receiving thalidomide as 4<sup>th</sup> line therapy. None of the patients had taken thalidomide as part of previous treatment. The response rate at 1<sup>st</sup> relapse (CR – complete remission, PR – partial remission, MR – minimum response) was 60 % (21 patients), of which CR was recorded in 2 patients (6 %), PR was recorded in 12 patients (35 %) and MR in 6 patients (17 %). The response rate at 2<sup>nd</sup> relapse was 45 % (10 patients), of which CR was recorded in 3 patients (14 %), PR in 1 patient (5%) and MR in 5 patients (23 %). Even though we did not record any statistically significant difference in the response of the evaluated group of patients to the treatment with thalidomide at 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> relapse, a higher percentage of progression during treatment (32 % vs. 14 %) was observed in patients at 2<sup>nd</sup> relapse. 2 patients treated with thalidomide at 3<sup>rd</sup> relapse did not have a satisfactory response to the treatment (progression or short stabilisation of the disease with subsequent progression). Only 3 patients (5 %) of the evaluated group had to discontinue the treatment due to severe adverse events (neuropathy, allergic reaction, leukopenia). The follow up time for Thalidomide therapy ranged between 3 and 62 months for both groups (with a median of 10 months) and spanned from 3 to 60 months at 1<sup>st</sup> relapse (median of 12 months) and from 3 to 57 months at 2<sup>nd</sup> relapse (median of 6 months). No statistically significant differences were observed between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> relapse groups of patients in terms of response rates or length of effect. *Conclusion:* Thalidomide is highly efficient in the treatment of multiple myeloma. The results of study document effectiveness of thalidomide regardless of the disease stage. Comparison of study data with the results of other studies shows that the effectiveness of lower doses we used is comparable with that of higher doses. The fact that lower doses of thalidomide reduce the incidence of adverse events is a clear advantage.

**Key words:** thalidomide – low doses – multiple myeloma – treatment – relapse

## Úvod

V posledních letech jsou do terapie mnohočetného myelomu zaváděny nové moderní léky. Významně se tak zvyšují naděje nemocných na dlouhý a kvalitní život. Ačkoli metodou 1. volby v léčbě mnohočetného myelomu zatím zůstává autologní transplantace a prognóza pacientů od jejího zavedení se podstatně zlepšila [1–4], stále se setkáváme s pacienty, kteří nejsou pro tento léčebný postup indikováni, a dalšími, kteří mají chorobu refrakterní ke konvenční chemoterapii. Bohužel ani autologní transplantace nevede k trvalému vyléčení a v různém odstupu od jejího provedení dochází u nemocných k progresi, resp. relapsu onemocnění. Do popředí pozornosti se proto dnes dostávají především léky ze skupiny tzv. imunomodulačních látek, mezi které patří právě talidomid, a některé jeho novější obdoby, jako např. lenalidomid [5]. Další unikátní lék s velkým biologickým potenciálem, který se v poslední době výrazně prosazuje v léčbě nemocných s mnohočetným myelomem, je bortezomib působící jako inhibitor proteazomu [6].

Talidomid je používán v léčbě mnohočetného myelomu již několik let. První informace o jeho účinnosti u nemocných s mnohočetným myelomem se v odborném tisku objevily v roce 1999 [7]. Mezi jeho nejčastěji zmiňované účinky patří imunomodulační a antiangiogenní efekty [8]. Nicméně celá řada těchto účinků není doposud důkladně probádána a řada studií například zmiňované antiangiogenní účinky zpochybňuje [9]. Efekt talidomidu při jeho použití v léčbě mnohočetného myelomu je však nesporný. Celá řada prací ukazuje jeho vysokou efektivitu při léčbě refrakterního a pokročilého onemocnění, tedy v rámci léčby druhé a dalších linií [10,11], výsledky některých studií z poslední doby prokazují jeho vysokou účinnost i při použití v rámci 1. léčebné linie u nemocných vyššího věku [12]. Podstatnou výhodou talidomidu je především jeho perorální forma po-

**Tab. 1. Charakteristika pacientů.**

|                   |                       |               |
|-------------------|-----------------------|---------------|
| Věkové rozmezí    | 35–85 let             | medián 67 let |
| Muži/ženy         | 33/26                 |               |
| Stage (dle D. S.) | IIA                   | 19            |
|                   | IIIA                  | 32            |
|                   | IIIB                  | 8             |
| Typ paraproteinu  | IgG κ                 | 31            |
|                   | IgG λ                 | 16            |
|                   | IgA κ                 | 4             |
|                   | IgA λ                 | 5             |
|                   | nemoc lehkých řetězců | 2             |
|                   | nesekreční myelom     | 1             |

dávání, která činí léčbu pro pacienta velmi pohodlnou, probíhající většinou v ambulantním režimu. Na druhou stranu je tento lék zatížen relativně vysokou toxicitou [13]. Zejména neurotoxicita s možným rozvojem periferní neuropatie může být komplikujícím faktorem, často vedoucím až k přerušení léčby. Mezi další obávané komplikace patří tromboembolická nemoc, riziko jejího vzniku dále zvyšuje současné podávání kortikoidů [14]. Z předchozích studií je zřejmé, že toxicita talidomidu je do značné míry závislá na celkové kumulativní dávce [15]. Z literatury vyplývá, že nejnížší účinná dávka se může pohybovat až kolem 50 mg podávaných obden [16]. I v současnosti nadále pokračují snahy o nalezení optimálního dávkovacího schématu, které by umožnilo podávat účinnou dávku léku s minimální průvodní toxicitou po co nejdelší dobu. Dosud používaná schémata využívala obvykle dávkování od 200 do 800 mg talidomidu denně v jedné večerní dávce (výhoda spojení se sedativním účinkem, pro který byl lék původně vyvinut). Naše pracoviště od začátku používá nižší dávky talidomidu, obvykle 100 mg denně v monoterapii, nebo 50–100 mg denně v rámci kombinace s kortikoidy. Důvodem tohoto dávkování byla kromě snahy o co nejnížší toxicitu částečně i špatná dostupnost talidomidu na trhu v České republice. Cílem této práce bylo zmapovat procento odpovědí na léčbu

a výskytu jejích komplikací léčby při použití nižších dávek talidomidu.

## Pacienti a metody

Do hodnoceného souboru jsme zařadili všechny pacienty, u kterých bylo 50–100 mg talidomidu denně použito jako monoterapie nebo v rámci kombinace s kortikoidy pro relaps resp. progresi onemocnění a dále i nemocné refrakterní ke konvenční chemoterapii. Základní podmínkou pro jejich zařazení bylo, že nesměli být léčeni talidomidem v předchozím průběhu nemoci. Celkem jsme hodnotili výsledky léčby a výskyt nežádoucích účinků u 59 pacientů s mnohočetným myelomem ve věku od 35 do 85 let (medián 67 let), kteří byli léčeni na našem pracovišti v letech 2000 až 2005 (tab. 1).

Do hodnocení byli zařazeni jen ti nemocní, u kterých bylo možné stanovit léčebnou odpověď, tzn. doba jejich sledování nebyla kratší než 6 týdnů. Léčebná odpověď byla vyhodnocena podle standardů EBMT (European Bone Marrow Transplant) a případné nežádoucí účinky dle WHO klasifikace [17]. Zjednodušená verze kritérií pro odpověď na léčbu běžného sekrečního mnohočetného myelomu je uvedena v tab. 2. Pro netypické formy myelomu se kritéria mohou lišit v závislosti na jejich typu.

Pacienti byli rozděleni do celkem 3 skupin podle toho, ve které linii léčby byl talidomid použit. Do skupiny

nemocných léčených talidomidem v rámci 2. linie byli zařazeni i pacienti s primárně rezistentní nemocí při použití konvenční chemoterapie. Podávání talidomidu bylo ukončeno při výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle WHO klasifikace.

Ke srovnání procenta odpovědi a délky trvání odpovědi byl použit Fisherův test. Ke srovnání délky trvání odpovědi byla použita metoda dle Kaplan-Meiera.

### Výsledky

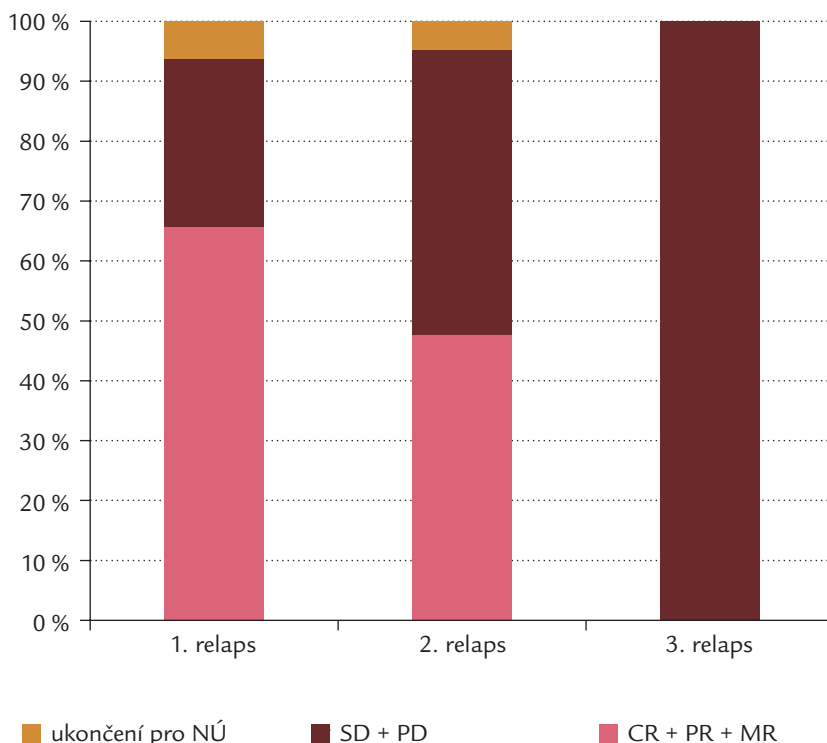
V rámci námi hodnoceného souboru 59 nemocných s MM byl talidomid použit jako léčba 2. linie (1. relaps nebo primárně rezistentní onemocnění) u 35 pacientů (59 %), jako léčba 3. linie (2. relaps) u 20 pacientů (37 %) (tab. 1). Dva pacienti dostávali talidomid jako léčbu 4. linie. V 1. relapsu dosáhla celková odpověď na léčbu 60 % (CR + PR + MR: CR – kompletní remise, PR – parciální remise a MR – minimální odpověď), z čehož 2 pacienti dosáhli CR (6 %), 12 pacientů PR (35 %) a 6 pacientů MR (17 %). Ve 2. relapsu bylo dosaženo již pouze 45 % odpovědi (10 pacientů), 3 pacienti byli v CR (14 %), 1 pacient v PR (5 %) a 5 pacientů dosáhlo MR (23 %). Pozorovali jsme vyšší procento progresí při léčbě u skupiny nemocných ve 2. relapsu (32 % vs 14 % progresí u nemocných léčených v rámci 2. linie). 2 pacienti, kteří dostávali talidomid ve 3. relapsu, uspokojivé odpovědi na léčbu nedosáhli (progrese, resp. krátká stabilizace onemocnění s následnou progresí). Celkem 3 pacienti ze sledovaného souboru (5 %) museli ukončit léčbu kvůli výskytu závažných nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle WHO klasifikace (1krát neuropatie, 1krát toxoalergická reakce, 1krát dlouhodobá leukopenie), tab. 3 a graf 1. Délka podávání talidomidu v celém sledovaném souboru nemocných se pohybovala v rozmezí 3 až 62 měsíců (medián 10 měsíců). Ve skupině nemocných léčených talidomidem v rámci 2. linie léčby se doba trvání léčebné

**Tab. 2. Kritéria odpovědi na léčbu (pro sérový paraprotein).**

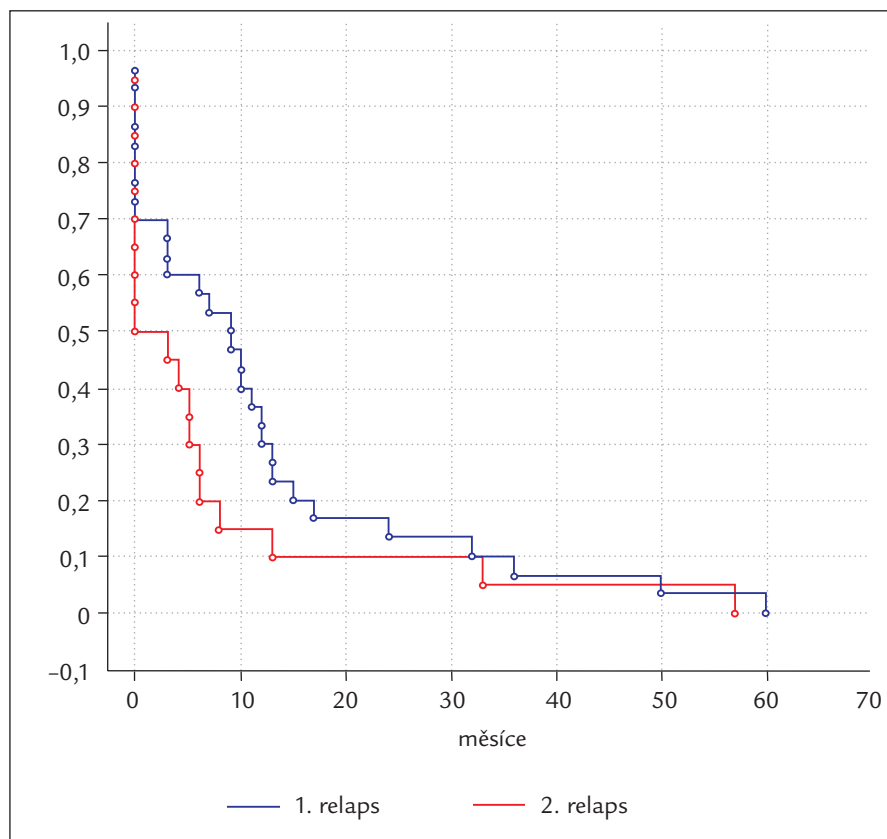
|                                     |                                                        |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| CR – kompletní remise               | úplné vymizení paraproteinu                            |
| VGPR – „very good“ parciální remise | pokles o > 90 % původních hodnot                       |
| PR – parciální remise               | pokles o > 50 % a < 90 % původních hodnot              |
| MR – minimální odpověď              | pokles o > 25 % a < 50 % původních hodnot              |
| SD – stabilní choroba               | pokles o < 25 % nebo vzestup o < 25 % původních hodnot |
| PD – progresivní choroba            | vzestup o > 25 % původních hodnot                      |

**Tab. 3. Výsledky vyhodnocení odpovědi na léčbu.**

|                 | 1. relaps | 2. relaps | 3. relaps |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| CR              | 2         | 3         | 0         |
| PR              | 12        | 1         | 0         |
| MR              | 7         | 6         | 0         |
| CR + PR + MR    | 21        | 10        | 0         |
| SD              | 4         | 3         | 1         |
| PD              | 5         | 7         | 1         |
| SD + PD         | 9         | 10        | 2         |
| ukončení pro NÚ | 2         | 1         | 0         |
| Lost Follow-up  | 3         | 1         | 0         |
| celkem          | 35        | 22        | 2         |



**Graf 1. Procento odpovědi na léčbu.**



Graf 2. Doba trvání odpovědi na léčbu (Kaplan-Maier).

Tab. 4. Přehled dosud publikovaných studií a procenta odpovědi na léčbu [7,16,20–25].

| Použitá reference    | Počet pacientů | Procento odpovědi (CR + PR + MR) |
|----------------------|----------------|----------------------------------|
| Singhal et al 1999   | 84             | 32 %                             |
| Barlogie et al 2001  | 169            | 36 %                             |
| Juliussen et al 2000 | 23             | 52 %                             |
| Rajkumar et al 2001  | 32             | 31 % (CR + PR)                   |
| Oakervee et al 2001  | 32             | 53 %                             |
| Grosbois et al 2001  | 120            | 32 %                             |
| Weber et al 1999     | 44             | 25 %                             |
| Durie et al 2001     | 36             | 44 %                             |

odpovědi pohybovala v rozmezí od 3 do 60 měsíců (medián 12 měsíců), u nemocných léčených v rámci 3. linie pak od 3 do 57 měsíců (medián 6 měsíců). V tomto souboru nemocných jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl v léčebných odpovědích při použití talidomidu v rámci 2. a 3. léčebné linie, a to jak při posouzení počtu dosažených léčebných odpovědí ( $p = 0,23$ ), tak ani v délce jejich trvání ( $p = 0,64$ ), graf 2.

### Diskuse a závěry

Místo talidomidu v terapii myelomu není zatím jasně definováno. V tomto roce byly uveřejněny dvě důležité studie, které hledaly odpověď na tuto otázku. Barlogie et al [18] uveřejnili studii na 668 pacientech, kteří byli randomizováni do 2 ramen studie. Pacienti v 1. rameni dostávali talidomid spolu se standardním režimem a následně podstoupili autologní transplantaci kostní dřeně, pacienti ve 2. ra-

meni talidomidem léčení nebyli. Ze studie vyplynul fakt, že talidomid nedokázal prodloužit celkovou dobu přežití pacientů, a dokonce, že doba od relapsu do úmrtí ve skupině s talidomidem byla výrazně kratší než ve 2. skupině. Tyto výsledky znamenají, že talidomid zřejmě nebude do budoucna využit v rámci primoterapie mladších nemocných směřujících k vysokodávkové léčbě. Tento fakt podporuje i další nedávno publikovaná studie, ve které Attal et al [19] použili talidomid jako udržovací léčbu. Do studie bylo zařazeno celkem 597 pacientů rozdělených do 3 léčebných ramen, kde jedni dostali talidomid s pamidronátem, 2. rameno pouze pamidronát a 3. rameno žádnou udržovací léčbu. Udržovací rameno s talidomidem vyšlo z tohoto srovnání jednoznačně lépe, a to v obou hlavních sledovaných parametrech (doba do relapsu a výskyt nových kostních ložisek). Studie měla velmi zajímavé i vedlejší výsledky sledování. Například přítomnost delecce chromozomu 13 byla spjata s významně nižší účinností talidomidu. Stejně tak i dobré výsledky primoléčby (dosažení alespoň VGPR) byly spjaty s horším výsledkem při podávání talidomidu. Na základě závěrů této studie lze tedy předpokládat, že udržovací léčba talidomidem bude vhodná zejména u pacientů bez přítomnosti delecce 13. chromozomu a zároveň pro ty nemocné, kteří po iniciační léčbě nedosáhli VGPR a lepší léčebné odpovědi.

Naše výsledky podporují hypotézu, že nižší dávky talidomidu mají účinnost srovnatelnou s jinými schémata využívajícími vyšších dávek tohoto léku (tab. 4). Zároveň je dávka 100 mg denně provázána významně nižší toxicitou ve srovnání s dávkami 400 či dokonce 800 mg denně. Proto by i tento fakt sám o sobě mohl přispět k celkově delšímu přežívání nemocných nebo alespoň ke zlepšení jejich kvality života, neboť obecně se zatím talidomid podává tak dlouho, jak je tolerován,

či do relapsu/progrese nemoci. Zajímavé je zjištění, že léčebný účinek dosažený u nemocných, u nichž byl talidomid podáván v rámci 2., resp. 3. léčebné linie, se statisticky významně neliší. Opakovaně jsme využili výborného efektu talidomidu i u nemocných, kteří byli rezistentní na úvodní klasickou chemoterapii. Jen díky talidomidu někteří žijí dnes již několik let s velmi dobrou kvalitou života. Nelze opomenout ani poměrně nízké náklady na léčbu, která při dobré toleranci může probíhat zcela v ambulantním režimu.

Stále však zůstává řada otázek stran nejvhodnějšího použití nových léků u mnohočetného myelomu nezodpovězených. Do budoucna se můžeme dočkat diferenciacie nemocných s mnohočetným myelomem do různých skupin, které budou léčeny rozdílnou jak úvodní, tak i udržovací léčbou. Talidomid se zatím zdá být vhodným lékem pro progresi/relaps onemocnění, ev. pro dlouhodobou udržovací léčbu nemocných, kteří nedosáhnou po úvodní léčbě minimálně VGPR, zatímco potenciál bortezomibu bude naopak díky bleskovému nástupu jeho účinku a relativně nízké toxicitě do budoucna pravděpodobně využit zejména v rámci iniciační léčby. Ve fázi klinického testování se nachází další nové léky jako např. derivát talidomidu lenalidomid, od kterého se očekává nižší toxicita a zároveň srovnatelná účinnost. Zda budou tato očekávání naplněna, se prozatím neví. S velkou nedočkavostí je očekáván příchod monoklonálních protilátek do léčby mnohočetného myelomu, na jejichž použití jsme si tak rychle zvykli v léčbě lymfomů. Do fáze klinického výzkumu již vstoupila protilátka proti interleukinu 6, připravuje se protilátka proti jeho receptoru, a nezbývá než doufat, že výsledkem bude další zlepšení výsledků léčby tohoto zatím nevyléčitelného onemocnění.

Nadějně léčebné výsledky při použití talidomidu u nemocných s MM, které jsme ověřili na našem souboru

nemocných, poněkud komplikuje zatím špatná dostupnost léku na našem trhu. Jeho použití je v době vzniku tohoto článku vázáno přísnými pravidly pro preskripci, do června roku 2006 byl dostupný pouze v rámci specifického léčebného programu, nyní nově v rámci mimořádného dovozu po schválení revizním lékařem. Přitom je jeho použití součástí standardních léčebných doporučení připravených Českou myelomovou skupinou a schválených Českou hematologickou společností JEP.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906.

Poděkování patří Mgr. V. Bláhovi za vynikající pomoc při zpracování statistiky.

#### Literatura

1. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135: 158–164.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
3. Krejčí M, Adam Z, Mayer J et al. Autologní transplantace periferních kmenových buněk v terapii relapsu mnohočetného myelomu *Vnitř Lék* 1998; 44: 698–701.
4. Ráčil Z, Adam Z, Hájek R et al. Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologních hemopoetických buněk v terapii mnohočetného myelomu – přehled současných možností. *Vnitř Lék* 2001; 47: 92–98.
5. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10): 3458–3464.
6. San-Miguel J, Blade J. Perspective on the current use of bortezomib in multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 871–872.
7. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–1571.
8. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klin Farm* 2005; 19: 43–46.

9. Strupp C, Germing U, Scherer A et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004; 72: 52–57.
10. Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT et al. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Eur J Haematol* 2005; 75: 391–395.
11. Neuwirtová R, Špička L, Karban J et al. Naše zkušenosti s léčbou myelomu thalidomidem. *Transfúze dnes* 2002; 8: 13–19.
12. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
13. Foldyna D, Kamelander J, Krejčí M et al. Žádoucí a nežádoucí účinky thalidomidu u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2003; 49: 859–868.
14. Grover JK, Uppal G, Raina V. The adverse effects of thalidomide in relapsed and refractory patients of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1636–1640.
15. Palumbo A, Rus C, Zeldis JB et al. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1842–1845.
16. Durie BGM, Stepan DE. Low Dose Thalidomide Alone and in Combination: Long Term Follow-Up. *Blood* 2001; 98(Suppl 1): 163a.
17. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115–1123.
18. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021–1030.
19. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
20. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492–494.

21. Juliusson G, Celsing F, Turesson I et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89–96.
22. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001; 15: 1271–1276.
23. Oakervee HE, Gupta V, Smith ML et al. Response to thalidomide can be pre-

dicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. *Br J Haematol* 2001; 113(Suppl 1): 40.

24. Grosbois B, Bellissant E, Moreau P et al. Thalidomide (Thal) in the Treatment of Advanced Multiple Myeloma (MM). A Prospective Study of 120 Patients. *Blood* 2001; 98(Suppl 1): 163a.

25. Weber DM, Rankin K, Delasalle K et al. Thalidomide Alone and in Combination for Previously Untreated Myeloma.

VIIIth International Myeloma Workshop, Banff, Alberta, Canada 2001.

*MUDr. Jakub Radocha*

*www.fnhk.cz*

*e-mail: jakub.radocha@centrum.cz*

*Doručeno do redakce: 12. 10. 2006*

*Přijato po recenzi: 13. 11. 2006*

**www.csnn.eu**