

# Mnohočetný myelom

I. Špička, M. Klánová

I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

**Souhrn:** Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších hematologických malignit a jeho prevalence stoupá. Teprve zavedení 1 či 2 cyklů vysokodávkované terapie s podporou hemopoetických buněk znamenalo určitý posun v prognóze nemocných. Radikální změna efektivity terapie byla možná až díky tzv. novým či cíleným lékům – thalidomidu, bortezomibu a lenalidomidu. Zvláště poslední 2 uvedené preparáty změnily pohled na samotnou chorobu z jednoho z nejméně prognosticky příznivých hematologických nádorů na dlouhodobě kontrolovatelnou malignitu s potenciálem vyléčení alespoň části pacientů. V současné době jsou intenzivně zkoumány 3 cesty dalšího posunu v efektivitě léčebných postupů: a) udržovací či konsolidační léčba s cílem dalšího prohloubení terapeutické odpovědi, b) kombinace cílených léků a c) účinnost „druhé generace“ cílených léků.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom – bortezomib – lenalidomid – carfilzomib

## Multiple myeloma

**Summary:** Multiple myeloma is one of the most common hematological malignancies with increasing prevalence. Not until the introduction of 1 or 2 cycles of high-dose therapy with the support of hematopoietic cells meant a certain progress in the prognosis of patients. The radical change in the therapy efficiency was not made possible until the so-called new or targeting drugs – thalidomide, bortezomib and lenalidomide. The 2 latter preparations have particularly changed the approach to the disease itself from one of the least prognostically favourable hematological tumours to a long-term controllable malignancy with a potential to treat at least some of the patients. Currently, 3 ways of further progress towards more efficient treatment methods are under investigation: a) maintenance or consolidation treatment aimed at further intensification of therapeutic response, b) combination of targeting drugs and c) efficiency of the “second generation” targeting drugs.

**Key words:** multiple myeloma – bortezomib – lenalidomide – carfilzomib

Mnohočetný myelom (MM) je onemocnění charakterizované neoplastickou proliferací klonálních plazmatických buněk a jejich akumulací v kostní dřeni. Celosvětově je to druhá nejčastější hematologická malignita – incidence v bělošské populaci je asi 4/100 000 obyvatel. Počet onemocnění v posledních 3 desetiletích stoupá (také v důsledku přesnější diagnostiky), roste i procento pacientů mladšího věku [1]. Dle údajů NOR stoupá prevalence také v ČR – 1 500 pacientů v roce 2005 oproti 900 v roce 1989 [2]. Ve většině případů jsou převládajícím typem nádorových buněk u MM zralé plazmocytů s nízkou proliferací aktivitou, pouze ve výjimečných případech má choroba od počátku povahu plazmablastické leukemie. Populace myelomových buněk je značně heterogenní, a to i v případech jednotlivých pacientů. Patogeneze, podle současných znalostí, stojí na 2 základních faktorech – vlastnostech vlast-

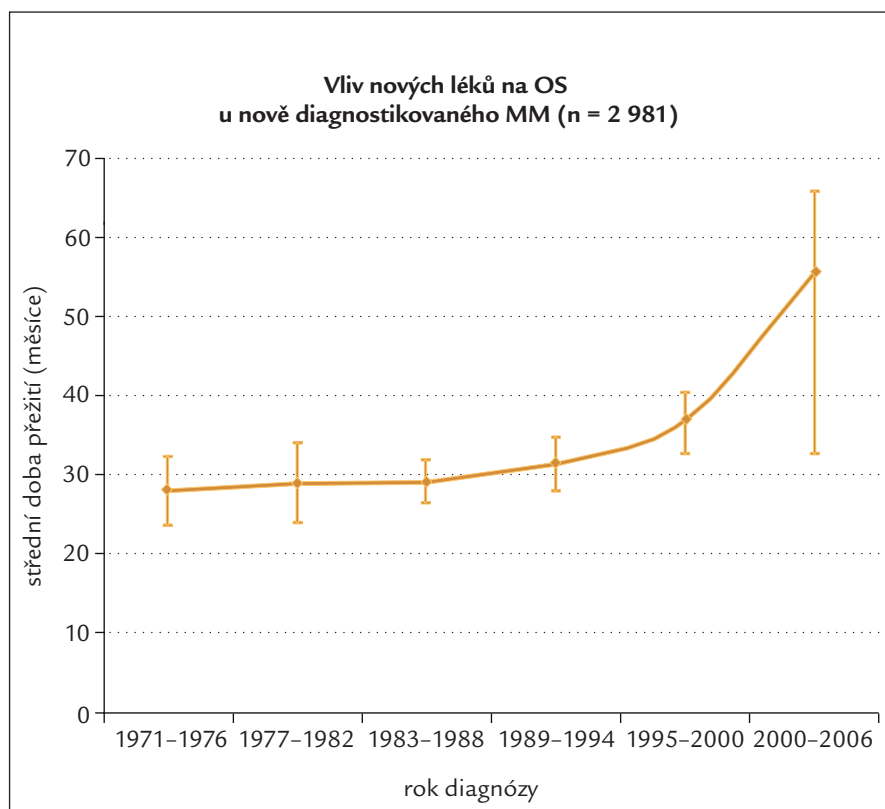
ních nádorových myelomových buněk a současně jejich vztahu k okolnímu prostředí fyziologických buněčných populací. Ačkoli koncept interakce nádorové populace a jejího mikroprostředí platí pro řadu dalších malignit (ne-li pro všechny), je pro myelom natolik charakteristický, že je v literatuře s touto chorobou spojován [3].

Třemi základními rysy mnohočetného myelomu jsou: infiltrace kostní dřve, produkce monoklonálního imunoglobulinu (M-proteinu, paraproteinu) a kostní postižení. Nejčastější manifestací jsou algický syndrom při osteolýze, imunodeficit, anémie, renální insuficience a/nebo proteinurie, hyperkalcemie, event. tvorba amyloidu.

Jedním z nelichotivých rysů MM byl fakt, že po dobu 30 let nebyla objevena účinnější léčba než kombinace melfalanu a prednizonu (MP), která sice v počátku onemocnění navodila celkovou terapeutickou odpověď (OS) u zhruba 1/2 pacientů, ale přinesla jen málokdy

dlouhodobou kontrolu choroby a nikdy nevedla k jejímu vyléčení. Střední doba přežití, bez ohledu na klinické stadium či prognostické faktory, tak byla dlouhá desetiletí maximálně 3 roky [4]. Opakované relapsy a rozvoj rezistence na léčbu znamenaly, že více než 95 % pacientů umíralo během 10 let [5]. Teprve zavedení 1 či 2 cyklů vysokodávkované terapie s podporou hemopoetických buněk (autologní transplantace kmenových buněk – ATKD) znamenalo určitý posun v prognóze nemocných – prodloužení doby do progresu (progression-free survival – PFS) podle většiny studií celkového přežití (overall survival – OS) a relativně dlouhé doby přežití (12 let) u 1/4 pacientů bez negativních prognostických faktorů. Proto se ATKD stala v posledních 20 letech novým standardem léčby, použitelným však jen u vybrané skupiny nemocných [6–8].

Zavedení ATKD potvrdilo logický předpoklad, že jedním z hlavních prognostických faktorů je dosažení kom-



Obr. 1. Vliv nových léků na OS u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu [20].

pletní remise (KR). V dlouhém období konvenční terapie byla pravděpodobnost dosažení takové léčebné odpovědi téměř zanedbatelná – méně než 5 % [1]. U transplantovaných pacientů stoupla pravděpodobnost na 20–40 %, což prokazatelně vedlo ke zmíněnému prodloužení PFS a většinou i OS. Vzhledem k tomu, že ATKD lze provést u asi 40 % pacientů s MM (z důvodu věku, komorbiditních chorob), pravděpodobnost dosažení kompletní remise koncem minulého století byla maximálně 15 % [9].

Podstatná změna efektivity terapie byla možná až díky tzv. novým či cíleným lékům, z nichž ty, které lze použít v klinické praxi, dělíme na inhibitory proteazomu – bortezomib (Velcade) a imunomodulační preparáty – thalidomid (Myrin) a lenalidomid (Revlimid). Jejich použití v léčebné strategii znamená vyšší procento celkových odpovědí i odpovědí typu KR, a to jak pro starší nemocné, tak pro mladší pacienty před plánovanou vysokodávkovanou léčbou. Nově se tak i v případech

myelomu, stejně jako u dalších hematologických nádorů, začíná hlavní pozornost upínat na dosažení co nejvyšší léčebné odpovědi – čili hledání a využití indukční terapie v pravém slova smyslu. **Tyto preparáty změnily pohled na samotnou chorobu z jednoho z nejméně prognosticky příznivých hematologických nádorů na dlouhodobě kontrolovatelnou malignitu s potenciálem vyléčení alespoň části pacientů** (obr. 1).

U skupiny pacientů starších 65 let (hranice indikace k ATKD) změnila léčebná doporučení ve světě a ČR studie VISTA. Multicentrická, randomizovaná studie fáze 3 byla zaměřena na účinnost bortezomibu v kombinaci se standardními léky – srovnávala kombinaci MP s kombinací VMP (Velcade, melfalan, prednizon) u nemocných s novou diagnózou. Podílelo se na ní 151 center z 22 zemí, včetně 3 center v České republice, a prokázala možnost dosažení kompletní remise ve 30 % případů (oproti 4 % v kontrolní skupině,  $p < 0,001$ ) a celkové léčebné odpovědi

71 % (vs 35 %,  $p < 0,001$ ) (obr. 2) [10]. Pro skupinu pacientů s myelomem starších 65 let tak došlo k vyrovnání celkového efektu léčby s dosavadní nejúčinnější metodou – ATKD, použitelnou jen pro mladší nemocné [11]. Je ovšem pravdou, že plně dávkovaná kombinace VMP byla zatížena vyšším počtem nežádoucích účinků, zvláště senzorické periferní neuropatie či GIT komplikacemi. To vedlo k nutnosti redukce dávek a někdy k předčasnému ukončení léčby. Kombinace MP s historicky nejstarším „novým“ lékem – thalidomidem – je lépe tolerována (při zachování profylaktických opatření) a srovnatelná ve smyslu celkového počtu léčebných odpovědí. Nevýhodou je menší počet kompletních remisí a horší odpověď na léčbu v případě relapsu [12]. Jiným řešením jsou režimy s nižšími dávkami bortezomibu či lenalidomidu. Tyto postupy jsou doporučovány u tzv. „křehkých“ pacientů – starších 75 let nebo mladších se závažnými komorbiditami.

Tak jako se již změnil či mění pohled na léčbu pacientů starších, lze očekávat, že nové léky změní i přístup k nemocným schopným podstoupit ATKD. Zařazení bortezomibu do předtransplantační fáze (zatím v rámci klinických studií) zvyšuje významně procento celkových odpovědí, hlavně však odpovědí typu KR/VGPR (very good partial remission – velmi dobrá partiální remise, odpověď prognosticky téměř srovnatelná s KR) ještě před ATKD (a pochopitelně po jejím provedení) [13,14]. I v tomto případě platí, že proti kombinacím s thalidomidem je procento KR (až na výjimky) o asi 20 % vyšší při hodnocení jak před, tak po ATKD [15]. V případě, kdy v indukční léčbě byla použita kombinace bortezomibu a lenalidomidu, byla celková odpověď 98 %, při dosažení alespoň VGPR v 71 % a KR ve 36 % [14].

Tím se již dostáváme k perspektivám léčby MM v blízké budoucnosti. V současné době jsou intenzivně zkoumány 3 cesty:

- a) udržovací či konzolidační léčba s cílem dalšího prohloubení terapeutické odpovědi,
- b) kombinace cílených léků a
- c) účinnost „druhé generace“ cílených léků.

V bodě a) lze uvést výsledky nedávno publikovaných studií, které prokázaly, že udržovací léčba lenalidomidem vede k výraznému prodloužení doby remise. V první z nich [16], kdy tento postup byl zkoumán u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k ATKD, byla doba PFS v režimu MPR-R 31 měsíců proti 14 měsíců ve skupině MPR a 13 ve skupině MP ( $p < 0,001$ ) (obr. 3). Téměř identické výsledky přinesly i následné studie u transplantovaných nemocných [17,18]. Druhou cestou je kombinace nových léků v úvodních fázích terapie. Kombinované režimy zkoumané v současné době v rámci klinických studií vedou u mladších pacientů téměř ke 100% terapeutické odpovědi a zhruba

Obr. 2. Výsledky studie VISTA [21,22].

**VISTA: výsledky léčby**  
Vysoká četnost CR u VMP

|                  | VMP, n = 337      |                       | VMP, n = 331      |                       |             |
|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------|
|                  | EBMT <sup>1</sup> | uniform <sup>2*</sup> | EBMT <sup>1</sup> | uniform <sup>2*</sup> | p-value     |
| ORR ( $\geq$ PR) | 71 %              | 74 %                  | 35 %              | 39 %                  | $< 10^{-6}$ |
| CR               | 30 %              | 33 %                  | 4 %               | 4 %                   | $< 10^{-6}$ |
| VGPR             | NA                | 8 %                   | NA                | 4 %                   |             |
| PR               | 40 %              | 33 %                  | 31 %              | 31 %                  |             |
| MR               | 9 %               | NA                    | 22 %              | NA                    |             |
| SD               | 18 %              | 23 %                  | 40 %              | 58 %                  |             |

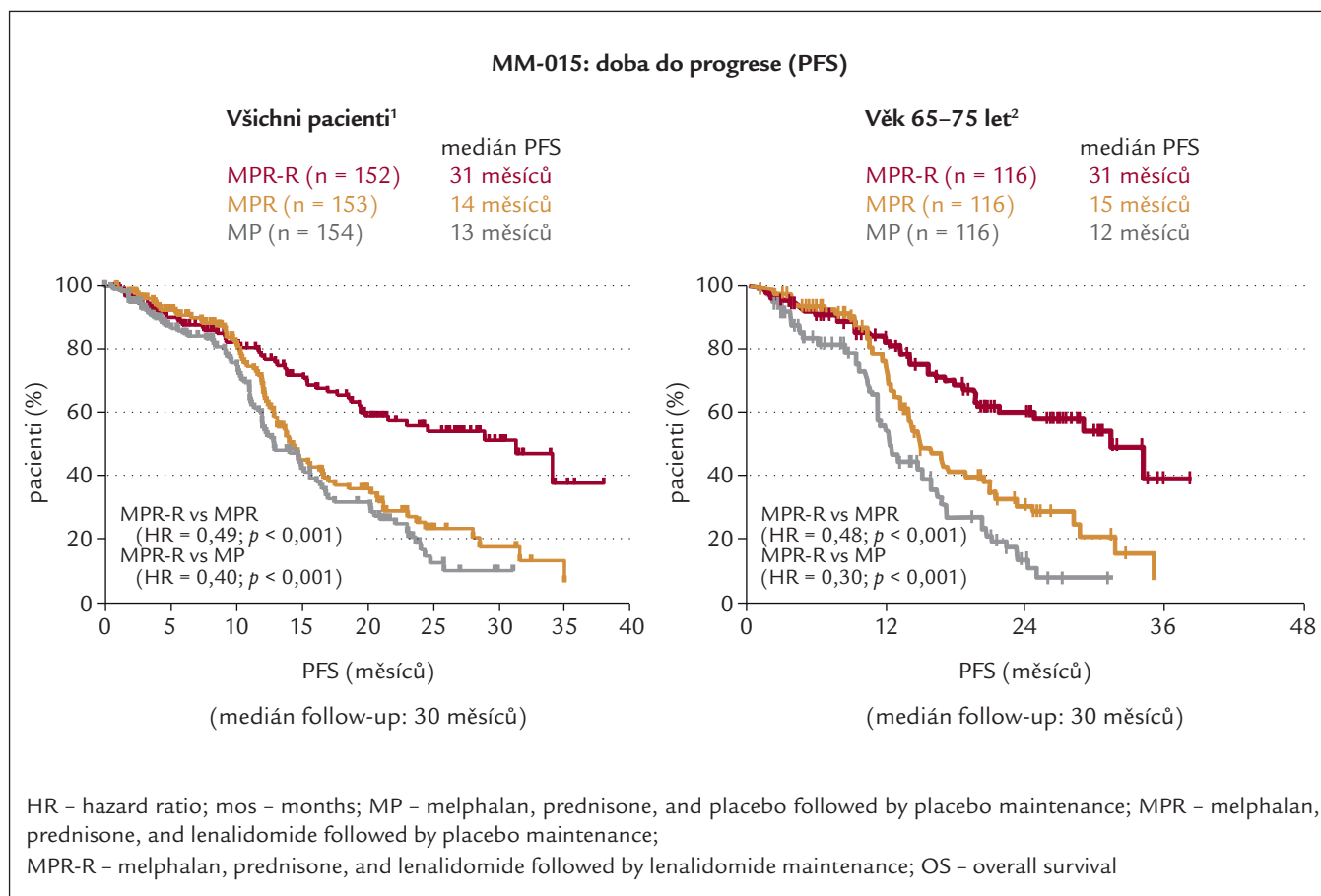
682 pacientů randomizovaných v období 12/2004–9/2006, ve 151 centrech, ve 22 zemích

\*CT or urine

\*post-hoc analysis by International Uniform Response Criteria<sup>2</sup>

50% pravděpodobnosti dosažení KR ještě před provedením ATKD [14]. Třetí možností je nová generace cílených léků. Některé z nich již zkoumají

klinické studie fáze 3 či jsou již v procesu schvalování regulačními úřady. Obecně vykazují vyšší účinnost, menší toxicitu a zachovávají si efekt i pro ne-



Obr. 3. Doba do progresu [16,23,24].

mocné rezistentní či relabující po první generaci těchto preparátů. K nejvíce perspektivním patří nové inhibitory proteazomu – carfilozomib (již schválen v USA v některých indikacích pro klinickou praxi) a perorální MLN9708, imunomodulační lék pomalidomid a monoklonální protilátky (elotuzumab, daratumumab). Léky z dalších skupin (inhibitory histon-deacetylázy, aplidin, perifosin) jsou zkoumány spíše pro svůj možný potenciální účinek spolu se jmenovanými dříve [19].

Závěrem je ještě nutné zmínit další aspekt přínosu cílených léků pro pacienty s mnohočetným myelomem. Podstatně vyšší účinnost vede (v tomto oboru hematologie) k nastolení relativně nové filozofické otázky pohledu na způsob a cíle léčby, formulované některými autory jako otázka „vyléčení či kontrola“ (cure or control) [9]. Dostupná data nás vedou k názoru, že v případě nově diagnostikované choroby je nutné se všemi ověřenými metodami pokusit o navození nejvyššího stupně vyléčení, čili kompletní remise (či alespoň VGPR). V případě relabujícího onemocnění je asi spíše na místě konzervativnější postup s cílem jeho dlouhodobé kontroly při zachování co nejvyšší kvality života, omezení závažných a dlouhodobých nežádoucích účinků a v neposlední řadě i nákladů na léčbu. Ze znalostí výsledků současných postupů vyplývá fakt, že v současné době je doba 10 let nikoli maximální dobou života, ale některými autory predikovaným mediánem doby přežití pacientů s MM.

## Literatura

1. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA. Myeloma, biology and management. Oxford: Oxford Medical Publications 1995.
2. Konečný M, Geryk E, Kubiček P et al. Prevalence nádorů v České republice. Brno: PŘF MU 2008.
3. Mitsiades CS, Mitsiades NS, Munshi NC et al. The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1564–1573.
4. Facon T, Mary JY, Pégourie B et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292–1298.
5. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–488.
6. 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.
7. Moreau P, Misbah R, Milpied N et al. Long-term results (12 years) of high-dose therapy in 127 patients with de novo multiple myeloma. *Leukemia* 2002; 16: 1838–1843.
8. Koren J, Spicka I, Straub J et al. Retrospective analysis of the results of high-dose chemotherapy with the support of autologous blood stem cells in patients with multiple myeloma. The experience of a single centre. *Prague Med Rep* 2010; 111: 207–218.
9. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1142–1145.
10. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
11. Spicka I, Mateos MV, Redman K et al. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy* 2011; 3: 1033–1040.
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. Davies FE, Wu P, Jenner M et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1149–1150.
14. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak A et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone

in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Encouraging efficacy in high risk groups with updated results of a phase I/II study. *Blood* 2008; 112: 41. Abstract 92.

15. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2011; 16: 388–403.

16. Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4459–4465.

17. Attal M, Lauwers V, Marit G et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005–02. *Blood* 2010; 116. Abstract 310.

18. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (ahsct) for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010; 116. Abstract 37.

19. Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP et al. Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1916–1923.

20. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2520.

21. Bladé 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. *European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol* 1998; 102: 1115–1123.

22. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.

23. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759–1769.

24. Palumbo A et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 367: 285.

doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: spicka@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 23. 4. 2013