

Využití nových léků v primoterapii mnohočetného myelomu

Martin Štork, Marta Krejčí, Viera Sandecká, Zdeněk Král, Luděk Pour

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Léčba mnohočetného myelomu se za poslední desetiletí od základů změnila. Zásadní pokrok přivedlo zavedení tzv. nových léků – bortezomibu, talidomidu a lenalidomidu, jejichž přínos v efektivitě léčby a zlepšení prognózy pacientů s mnohočetným myelomem byl opakovaně prokázán řadou velkých klinických studií. Pro dosažení co možná nejlepších léčebných výsledků je pravděpodobně zásadní volba primoterapie, jejímž cílem je v první řadě léčebná odezva. Nejlepší volbou v podmínkách českého zdravotnictví u mladších pacientů je použití indukčního režimu obsahujícího bortezomib s konsolidací autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk. U starších pacientů neschopných podstoupit autologní transplantaci je situace obdobná, nejvyšší efektivita je dosaženo použitím indukčního režimu založeného na bortezomibu. U obou skupin pacientů by byla přínosná udržovací léčba lenalidomidem, která však není v podmínkách našeho zdravotního systému hrazena. V blízké době se očekává rozšíření léčebného spektra o nové generace léků, které jsou dostupné zatím pouze v rámci klinických studií, nebo v lepším případě pro relaps onemocnění.

Klíčová slova: bortezomib – léčba mnohočetného myelomu – lenalidomid – mnohočetný myelom – talidomid – volba primoterapie

Use of new drugs within primary therapy of multiple myeloma

Summary

In the last decades big changes were achieved in a field of multiple myeloma treatment. Cardinal change came with introduction of so-called novel agents – bortezomib, thalidomide and lenalidomide. Their benefit for effectiveness of treatment and improvement of prognosis in patients with multiple myeloma was proven by many large clinical trials. To achieve best treatment outcome, the choice of frontline therapy is probably crucial, with aim to achieve best possible treatment response. The best choice in Czech health care system is bortezomib-based induction followed by an autologous stem-cell transplant as a consolidation. For old patients, unable to undergo autologous stem-cell transplant, situation is similar – best results are achieved by bortezomib-based induction. Both groups of patients should profit from lenalidomide maintenance, which is not covered by Czech health system. In a next few years, extension of treatment possibilities is expected with next generation of novel agents, which are now available only for clinical trials or in a relapsed disease.

Key words: bortezomib – frontline therapy – lenalidomide – multiple myeloma – multiple myeloma treatment – thalidomide

Úvod

Mnohočetný myelom je druhé nejčastější maligní onemocnění hematopoézy. Incidence mnohočetného myelomu v České Republice v roce 2011 činila 4,8/100 000 mužů a 4,6/100 000 žen [1]. Jedná se o onemocnění převážně staršího věku, medián věku při stanovení diagnózy je 65 let a pouze 2 % nemocných jsou v čase diagnózy mladší než 40 let [2]. Nejčastější příznaky, které přivedou nemocného k lékaři, jsou bolesti zad (83 %), opakované infekce (21,0 %), únava (18,0 %) či hubnutí (18,0 %). V laboratorních odběrech je častá anémie

(70 %), renální insuficience (10–20 %) a stejně tak hyperkalcemie (10–20 %) [3]. Je prokázáno, že každému mnohočetnému myelomu předcházejí prekursorové stavy – monoklonální gamopatie nejasného významu (MGUS) a doutnající myelom (SMM) [21]. Léčba je v současné době standardně indikována až při progresi do symptomatického mnohočetného myelomu [4]. Je však pravdou, že pouze malá část pacientů (10–15 %) je diagnostikována v asymptomatické fázi onemocnění. Na druhé straně je dle analýzy českého souboru pacientů bohužel také nezanedbatelná část (32,4 %) nemocných dia-

gnostikována pozdě se závažným poškozením aktivní chorobou [5,6].

V posledním desetiletí nové léčebné postupy zásadním způsobem změnilly prognózu nemocných s mnohočetným myelomem. Klíčovým krokem bylo především zavedení tzv. nových léků – talidomidu, bortezomibu a lenalidomidu do klinické praxe. Tyto léky jednoznačně zvýšily četnost kompletních remisí (CR), prodloužily čas do progresu (TTP) stejně jako dobu přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS), a to jak u nově diagnostikovaných, tak u léčby relapsu [7]. Mnohočetný myelom byl donedávna považován za zcela inkurabilní onemocnění. Nyní však existuje názor, že mnohočetný myelom je pravděpodobně vyléčitelné onemocnění. To za předpokladu příznivých prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby. Toto se v současné době hypoteticky týká zhruba 10 % nově diagnostikovaných nemocných [8,9].

Tato práce má za cíl shrnutí současných léčebných možností v České Republice u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu jak u mladších pacientů, schopných podstoupit autologní transplantaci hematopoetických buněk (peripheral blood stem cell transplantation – PBSCT), tak u pacientů starších, kteří PBSCT podstoupit nemohou. V závěru jsou zmíněny léky, jejichž použití pro primoterapii je vázáno na užítí v rámci klinických studií.

Primoterapie u mladších pacientů Indukční léčba

Mimořádný přínos zařazení nových léků do indukční léčby prokázala studie francouzských autorů publikovaná v roce 2005 hodnotící proteazomový inhibitor bortezomib. Skupina pacientů léčená režimem bortezomib + dexametazon (BD) vykazovala signifikantně vyšší počet kompletních remisí (complete remission – CR) a velmi dobrých parciálních remisí (very good partial response – VGPR) ve srovnání s konvenčním režimem vinkristin + adriamycin + dexametazon (VAD), to jak postindukčně (CR 14,8 % vs 6,4 %; $p = 0,004$; VGPR 37,7 % vs 15,1 %; $p < 0,001$), tak posttransplantačně (CR 16,1 % vs 8,7 %; $p = 0,016$; VGPR 54,3 % vs 37,2 %; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresu (PFS) byl delší u nemocných léčených režimem BD (30,0 měsíců vs 36,0 měsíců; $p = 0,064$) [11].

Studie italských autorů popisuje přínos talidomidu s dexametazonem (TD) oproti konvenční léčbě VAD. Skupina léčená režimem TD dosáhla předtransplantačně lepší léčebné odezvy (parciální remise – PR a lepší 76,0 % vs 52,0 %; $p < 0,001$) [12]. Dále v jiné práci režim TD oproti dexametazonu v primoterapii u pacientů primárně nesměrovaných k PBSCT taktéž vykazoval vyšší efektivitu v celkové léčebné odezvě (CR a PR – 43,8 % vs 15,8 %; $p < 0,001$) a delší přežití bez progresu (14,9 měsíců vs 6,5 měsíce; $p < 0,001$). Podle očekávání byla ve skupině léčených talidomidem zaznamenána vyšší toxicita (grade 3–4) [13].

Použití kombinace talidomidu a dexametazonu s antracykliny (TAD) oproti tehdejší konvenční léčbě (VAD)

popisuje studie fáze 3 HOVON-50. Pacienti randomizováni do větve s talidomidem dosáhli rovněž lepší léčebné odezvy postindukčně (PR a lepší 72,0 % vs 54,0 %; $p < 0,001$). Po PBSCT byly léčebné odezvy obou větví srovnatelné (76,0 % vs 79,0 %). Toxicita obou větví (grade 3–4) byla taktéž srovnatelná [14].

Efektivitu zařazení bortezomibu ke kombinaci talidomidu a dexametazonu popisuje práce italských autorů. Celkem 480 nově diagnostikovaných pacientů bylo randomizováno do 2 skupin. První byla léčena režimem talidomid + dexametazon (TD), druhá režimem bortezomib + talidomid + dexametazon (VTD). Pacienti léčení trojkombinací VTD dosáhli postindukčně vyššího počtu CR i VGPR (CR 22,5 % vs 5,6 %; $p < 0,0001$, VPGR a lepší 62,5 % vs 31,1 %; $p < 0,0001$). Vyšší počet léčebných odezav byl taktéž po první PBSCT (CR 43,8 % vs 30,4 %; $p = 0,014$, VGPR a lepší 81,9 % vs 72,7 %; $p = 0,049$). Přežití bez progresu po 3 letech od začátku indukce bylo delší u skupiny léčené režimem VTD (60,0 % vs 48,0 %; $p = 0,042$). U skupiny léčené kombinací talidomidu s bortezomibem byl signifikantně vyšší celkový výskyt polyneuropatií (16,2 % vs 4,9 %; $p = 0,001$), avšak výskyt závažné polyneuropatie (grade 3–4) byl srovnatelný (0,6 % vs 0 %; $p = 0,315$) [15].

Studie fáze 2 EVOLUTION hodnotící efektivitu čtyřkombinace bortezomib + dexametazon + cyklofosfamid + lenalidomid (VDCR), prokázala srovnatelnou účinnost oproti trojkombinacím bortezomib + lenalidomid + dexametazon (VDR) a bortezomib + dexametazon + cyklofosfamid (CVD) o dvojím různém dávkování (VGPR a lepší 58,0 % vs 51,0 % vs 41,0 % vs 53,0 %). Režimy VDR a CVD měly srovnatelné výsledky, jak co se týče léčebné odezvy (51,0 % vs 53,0 %), tak co se týče přežití bez progresu v 1 roce (obě skupiny 100 %). Autoři studie však neudávají statistickou signifikanci těchto výsledků. Interpretace výsledků této studie je taktéž zatížena nízkým počtem zúčastněných pacientů – celkem bylo randomizováno pouze 140 pacientů. Srovnání těchto režimů v randomizované studii fáze 3 však zatím není dostupné [16].

Při použití bortezomibu s dexametazonem a doxorubicinem (BDD) bylo dosaženo taktéž takřka 2násobné efektivnosti léčebné odezvy oproti režimu VAD (pro 31,0 % vs CR 15,0 %; $p < 0,001$). Stejně tak byl prodloužen interval přežití bez progresu a celkového přežití: progression-free survival (PFS) medián 35,0 měsíců vs 28,0 měsíců; $p = 0,002$; OS v 5 letech 61,0 % vs 55,0 %; $p = 0,07$) [17].

Vzhledem k velmi rychlému účinku (medián do dosažení léčebné účinnosti je 38 dnů) [92], je bortezomib vhodným lékem při renálním selhávání myelomové etiologie [18]. Za velmi účinný je v této indikaci popisován režim BDD [19].

Srovnání bortezomibu s talidomidem a dexametazonem (VTD) oproti kombinaci cyklofosfamid + bortezomib + dexametazon (CVD) přináší analýza italských autorů z roku 2015. Skupina léčená režimem VTD dosáhla signifikantně vyšší vyšší celkové léčebné odezvy (PR a lepší 93 % vs 81 %; $p = 0,001$) a 3násobně vyššího

počtu kompletních remisí (CR 19% vs 6%, $p < 0,001$). Výskyt závažných nežádoucích účinků (grade 3–4 dle NCI) léčby byl v případě periferních neuropatií u VTD (7% vs 2%; $p = 0,009$), hematologická toxicita byla vyšší u režimu CVD (anémie 7% vs 0%; $p = 0,003$; neutropenie 8% vs 2%; $p < 0,001$ a trombocytopenie 4% vs 1%; $p = 0,006$) [89].

Vzhledem k výsledkům metaanalýzy několika velkých studií fáze 3 srovnávající výsledky pacientů léčených v indukci režimy s bortezomibem a režimy bez bortezomibu, je kombinovaná léčba obsahující bortezomib zlatým standardem indukční léčby mnohočetného myelomu u mladých nemocných. Oproti režimům bez bortezomibu bylo postransplantačně dosaženo signifikantně více léčebných odezvů (VGPR a lepší: 38,0% vs 24,0%; $p < 0,001$), stejně tak doba přežití bez progresu byla signifikantně delší (35,9 měsíců vs 28,6 měsíců; $p < 0,001$), stejně jako procento celkového přežití v 3 letech (79,7% vs 74,7%; $p = 0,04$) [20].

Autologní transplantace kostní dřeně

V současné době je PBSCT stále zlatým standardem postindukční léčby u mladších nemocných. Za arbitrární hranici je nyní ve většině center považován věk 65 let s přihlédnutím ke skutečnému biologickému věku a komorbiditám [4,10].

Současným zlatým standardem je myeloablativní přípravný režim obsahující 200 mg/m² melfalanu (Mel200) [22]. Kombinace melfalanu s jinými cytostatiky, celotělovým ozářením či navýšením dávky nebyly přínosné a znamenaly zvýšení celkové toxicity [23–25]. Stejně tak se neukázalo jako přínosné pročištění štěpu od nádorových buněk pomocí monoklonálních protilátek [26].

Význam tandemové transplantace zůstává stále nevyjasněn. Dle výsledků 2 studií publikovaných v roce 2003 a 2007 autoři navrhuji použití tandemové transplantace jako možné formy konsolidační léčby pro ty nemocné, kteří nedosáhli po 1. autologní transplantaci minimálně VGPR [27,28]. Na základě metaanalýzy publikované v roce 2009 bylo prokázáno, že i přes vyšší počet léčebných odezvů nebylo dosaženo signifikantního rozdílu v celkovém přežití při použití tandemové transplantace oproti použití jedné autologní transplantace. Tandemová transplantace však signifikantně navýšila s transplantací asociovanou mortalitu [29]. V nedávné době díky účinnosti nových léků v indukční i postindukční léčbě vznikla otázka, zda je PBSCT nutnou součástí primoterapie, či má sloužit pouze jako záchranná terapie či při léčbě relapsu [85].

V analýze hodnotící léčbu lenalidomidem a dexametazonem (RD) bylo též sledováno celkové přežití u skupiny, které byla po indukci podána PBSCT oproti skupině s udržovací léčbou. Skupina s intenzivní terapií vykazovala vyšší procento celkového přežití po 3 letech sledování než skupina léčená lenalidomidem s různými dávkami dexametazonu, která ale autologní transplantaci nepodstoupila (92% vs 55%; $p < 0,001$) [30].

V roce 2014 byla italskými autory publikována první prospektivní studie srovnávající lenalidomidovou kon-

venční léčbu s vysokodávkovanou chemoterapií následovanou PBSCT. Po indukci režimem lenalidomid + dexametazon bylo jedno rameno studie směřováno k tandemové PBSCT a druhé rameno ke standardní léčbě lenalidomid + melfalan + prednison (RMP). Přežití bez progresu a procento celkového přežití ve 4 letech bylo signifikantně delší v ramenu s PBSCT (PFS: 43 měsíců vs 22,4 měsíců; $p = 0,001$; OS ve 4 letech: 81,6% vs 65,3%; $p = 0,02$). Skupina pacientů, která podstoupila PBSCT, byla pochopitelně zatížena vyšší četností nežádoucích účinků léčby [31]. Aktuálně probíhající velké randomizované studie, analyzující tutéž otázku, přinesou výsledky ne dříve než na konci roku 2015.

Konsolidační léčba

V analýze italských autorů bylo prokázáno, že dosažení kompletní remise je nezávislý predikční faktor delšího přežití bez progresu i celkového přežití, nezávisle na věku, režimu či stadiu choroby dle ISS [32]. Konsolidační léčba si klade za cíl prohloubit léčebnou odezvu po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kostní dřeně [33].

Cavo ve studii z roku 2012 srovnával konsolidaci režimem bortezomib + talidomid + dexametazon (VTD) oproti talidomidu s dexametazonem (TD) po tandemové PBSCT. Konsolidace režimem VTD dosáhla vyšší úspěšnosti v dosažení kompletní remise (60,6% vs 46,6%; $p = 0,012$). Konsolidace jako taková signifikantně zvýšila množství posttransplantačních kompletních remisí u obou ramen studie (VTD o 11,9% vs TD o 6,2%; $p = 0,0009$). Odhadované 3leté přežití bez progresu ve skupině VTD bylo 60% oproti 48% u léčených režimem TD ($p = 0,042$). Celkové množství všech nežádoucích účinků léčby nezávisle na závažnosti bylo vyšší u konsolidace režimem VTD (16,2% vs 4,9%; $p = 0,001$), avšak výskyt závažných nežádoucích účinků (grade 3–4) byl srovnatelný u obou režimů [15].

Analýza autorů ze severských zemí srovnávala konsolidaci bortezomibem v monoterapii oproti žádné konsolidační léčbě po PBSCT u pacientů neléčených bortezomibem v indukční léčbě. Přežití bez progresu bylo signifikantně delší ve skupině léčené bortezomibem (27,0 měsíců vs 20,0 měsíců; $p = 0,05$). Pacienti, kteří dosáhli odezvy VGPR a lepší, měli signifikantně delší přežití bez progresu než ti, kteří dosáhli odezvy horší (28,0 měsíců vs 16,0 měsíců; $p < 0,001$) nehledě na to, zda byli léčeni bortezomibem či ne. Vzhledem k této skutečnosti autoři studie usuzují, že benefit z konsolidační léčby bortezomibem je pouze pro ty léčené, kteří po vysokodávkované chemoterapii nedosáhli alespoň VGPR [34].

Udržovací terapie

Oproti konsolidační terapii si udržovací léčba klade za cíl především prodloužit trvání léčebné odezvy, a tím i celkového přežití při minimální možné toxicitě [35]. Historicky první formou udržovací terapie v 70. letech minulého století bylo pokračování terapie melfalanem + prednisonem (MP) po úspěšné indukci. Tato forma udržo-

vací léčby sice přinesla delší trvání remise, ale neprodloužila dobu přežití [36]. Dalším významným lékem užívaným pro udržovací léčbu byl interferon α . V analýze jednotlivých studií bylo prokázáno, že v případě udržovací léčby bylo trvání léčebné odezvy ve 3 letech delší u pacientů léčených interferonem než bez něj (27 % vs 19 %; $p < 0,001$), ale nepřináší rozdíl v celkovém přežití [37]. Vzhledem k těmto skutečnostem, nákladům na léčbu a toxicitě tedy bylo od používání interferonu upuštěno [35].

Talidomid byl jako první z nových léků použit k udržovací terapii. 6 randomizovaných studií prokázalo přínosnost této terapie v době přežití bez progresu, přičemž pouze 3 zaznamenaly signifikantní prodloužení celkového přežití [35].

V případě francouzské studie, srovnávající po tandemové autologní transplantaci udržovací léčbu talidomidem s pamidronátem, pamidronátem samotným a placebem, vykazovala skupina léčená talidomidem nejlepší léčebnou odezvu (CR + VGPR 67 % vs 57 % vs 50 %; $p = 0,001$). Taktéž vykazovala delší dobu přežití bez progresu (odhad ve 3 letech, 51 % vs 39 % vs 38 %; $p = 0,008$) a i celkové přežití (odhad ve 4 letech 87 % vs 78 % vs 74 %; $p = 0,03$). Podrobnější analýza podskupin však prokázala, že z léčby profituje pouze skupina těch nemocných, kteří před randomizací nedosáhli alespoň VGPR. Skupina léčená talidomidem byla výrazně zatížena toxicitou léčby, která si v 39 % vyžádala ukončení léčby. Nežádoucí účinky léčby byly především neuropatie (68 %), únavnost (34 %), zácpa (20 %), neutropenie (7 %) a kardiotoxicita (4 %) [39].

Studie australských autorů analyzovala udržovací léčbu talidomidem a prednisonem oproti prednisonu v monoterapii po PBSCT. Procento přežití bez progresu ve 3 letech bylo signifikantně vyšší ve skupině léčené talidomidem (42,0 % vs 23,0 %; $p < 0,001$) a taktéž bylo vyšší celkové přežití ve 3 letech (86,0 % vs 75,0 %; $p = 0,004$) [40].

Ve studii nizozemských autorů režim talidomid + doxorubicin + dexametazon následovaný PBSCT a udržovací léčbou talidomidem taktéž vykazoval lepší výsledky než konvenční chemoterapie VAD, následovaná PBSCT a udržovací léčbou interferonem α . U pacientů léčených talidomidem byl medián přežití bez progresu delší (34 měsíců vs 25 měsíců; $p < 0,001$), celkové přežití však bylo bez signifikantního rozdílu (73 měsíců vs 60 měsíců; $p = 0,77$) [41].

Z výsledků britské studie vyplývá přínos talidomidu pouze u pacientů s cytogeneticky příznivým nálezem: hyperdiploidie, t(6;14), t(11;14) a případně bez cytogenetických abnormalit. Ve srovnání se skupinou bez udržovací terapie zaznamenal talidomid delší přežití bez progresu, avšak stejné celkové přežití. Ve skupině s nepříznivým cytogenetickým profilem talidomid dokonce zhoršil medián celkového přežití oproti kontrole. Dle autorů studie je při dlouhodobém používání talidomidu očekávatelná selekce rezistentních klonů nádorových buněk [42]. K podobnému závěru došli i autoři výše zmíněné francouzské studie [39].

Bortezomib ve 2 dávkách za měsíc po dobu 2 let byl v holandské studii srovnáván s talidomidovým denním udržovacím režimem. Přežití bez progresu bylo signifikantně delší v ramenu léčeném bortezomibem (35,0 měsíců vs 28,0 měsíců; $p = 0,002$) a taktéž procento přežívajících pacientů v 5 letech od zahájení léčby bylo signifikantně vyšší ve skupině léčené bortezomibem (61,0 % vs 55,0 %; $p = 0,07$). Toxicita dlouhodobě podávaného bortezomibu nebyla zanedbatelná. Celkem u 35 % pacientů bylo nutno léčbu přerušit, redukovat dávky či prodloužit dávkování pro nežádoucí účinky a pouze 47 % pacientů absolvovalo celou udržovací léčbu trvající 2 roky [17].

Další analýza této studie rovněž prokázala signifikantně delší přežití bez progresu a celkové přežití v ramenu s bortezomibem i u nemocných s nepříznivým cytogenetickým profilem: [t(4,14) amplifikace 1q21 a delece 17p] [43].

Za nejvhodnější lék pro udržovací terapii je nyní považován lenalidomid [4]. Výsledky 2 randomizovaných studií srovnávající udržovací léčbu lenalidomidem oproti placebu jsou velmi slibné.

Studie amerických autorů randomizovala celkem 460 pacientů do 2 ramen. V ramenu pacientů léčených lenalidomidem byl medián času do progresu (TTP) delší oproti placebu (46 měsíců vs 27 měsíců; $p < 0,001$). V obou ramenech studie nebylo dosaženo mediánu celkového přežití. Celkové procento žijících pacientů ve 3 letech bylo nesignifikantně vyšší u pacientů léčených lenalidomidem oproti skupině léčené placebem (88 % vs 80 %; $p = 0,03$). Toxicita lenalidomidu byla přijatelná, pouze 9,9 % pacientů muselo přerušit léčbu pro nežádoucí účinky. Hematologických nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (dle NCI) a nehematologických nežádoucích účinků stupně 3 bylo signifikantně více u skupiny léčené lenalidomidem ($p < 0,001$) [44].

Studie francouzských autorů sledovala celkem 614 pacientů po autologní transplantaci. Hlavním cílem studie bylo srovnání přežití bez progresu, které bylo signifikantně delší u skupiny léčené lenalidomidem oproti placebu (41 měsíců vs 24 měsíců; $p < 0,001$). V ramenu s lenalidomidem byl častější výskyt tromboembolických komplikací (6 % vs 2 %; $p = 0,01$) a taktéž vyšší výskyt závažných (grade 3–4 dle NCI) hematologických nežádoucích účinků (58 % vs 23 %; $p < 0,001$). Celkem 27 % pacientů léčených lenalidomidem muselo přerušit léčbu pro nežádoucí účinky [45]. V analýze tohoto souboru pacientů po více než 5 letech od randomizace bylo procento celkového přežití srovnatelné – 68 % u skupiny léčené lenalidomidem oproti 67 % léčených placebem [46].

Z analýzy podávání lenalidomidu v udržovací léčbě vyplynul vyšší výskyt sekundárních malignit [44,45]. Podrobnější vysvětlení této závažné problematiky přináší Palumbo v práci z roku 2014. Z analýzy celkem 2 620 pacientů léčených lenalidomidem vyplývá, že kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem signifikantně zvýšila výskyt sekundárních hematologických malignit oproti expozici melfalanu samotnému. Lenalidomid

v kombinaci s cyklofosfamidem či lenalidomid s dexametazonem oproti melfalanu samotnému incidenci sekundárních hematologických malignit nezvýšily [47].

Primoterapie starších nemocných

Medián věku při stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je 65 let, tento věk je rovněž nyní ve většině pracovišť běžně považován za hranici pro podání intenzivní léčby založené na autologní transplantaci kostní dřeně. I přes neschopnost této skupiny pacientů podstoupit autologní transplantaci byl opakovaně prokázán profit z léčby novými léky [48]. Optimalizace léčby této skupiny pacientů tak nabývá na důležitosti mimo jiné i vzhledem k faktu, že evropská populace stárne [49]. Retrospektivní analýzou 4 studií fáze 3 s celkem 1 435 pacienty s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem byl prokázán věk nad 75 let a orgánové postižení jako významný rizikový faktor kratšího celkového přežití [50]. Jinou analýzou byl prokázán vliv věku na celkové přežití jako důležitější než klinické stadium dle ISS či cytogenetický profil [51]. Vzhledem k biologické povaze mnohočetného myelomu si léčba klade za cíl především prodloužení bezpříznakového přežití a minimalizaci toxicity léčby [52]. Při současné dostupnosti nových léčebných možností by však věk neměl být argumentem rezignaci na dosažení co nejhlubší léčebné odezvy, protože i u starších pacientů je dosažení CR spjato s delším přežitím bez progresu i přežitím celkovým [53]. Standardní primoterapií mnohočetného myelomu byla od roku 1960 kombinace perorálního melfalanu s prednisonem. Medián přežití bez progresu byl u této kombinace asi 15 měsíců a celkové přežití se pohybovalo okolo 3,5 roku [54,55].

Použití nových léků u starších pacientů v indukci a udržovací léčbě

Talidomid

Metaanalýza 6 randomizovaných studií srovnávala primoléčbu režimem melfalan + talidomid + prednison (MTP) oproti tehdejšímu zlatému standardu melfalan + prednison (MP). Pacienti léčení talidomidem vykazovali signifikantně lepší léčebnou odezvu po indukci (CR: 15,6 % vs 3,7 %; VGPR: 29,3 % vs 11,0 %; PR 68,9 % vs 47,6 %; $p = 0,001$). Přežití bez progresu bylo taktéž vyšší u pacientů léčených režimem MTP (21,8 měsíce vs 14,5 měsíce; $p = 0,004$). Mezi oběma režimy však nebyl signifikantní rozdíl v celkovém přežití (45,0 měsíce vs 47,6 měsíce; $p = 0,79$). Výskyt závažné hematologické toxicity (grade 3–4) byl vyšší u skupiny léčené talidomidem (28 % vs 22 %; $p = 0,023$). Stejně tak v případě závažných nehematologických nežádoucích účinků byl více toxický talidomidový režim (39 % vs 17 %; $p < 0,001$). Jednalo se především o infekční komplikace, dále neuropatie a hlubokou žilní trombózu. Většina závažných nežádoucích účinků (75 %) se vyskytla během prvních 6 měsíců léčby [55,56]. Rovněž kombinace talidomidu s cyklofosfamidem a dexametazonem (CTD) byla přínosnější než MP. Byl zaznamenán vyšší počet

léčebných odezví (CR: 13,1 % vs 2,4 %; VGPR: 16,9 % vs 1,7 %; $p < 0,0001$), avšak srovnatelné přežití bez progresu i celkové přežití (PFS: 13,0 měsíců vs 12,4 měsíce; $p = 0,75$; OS: 33,2 měsíce vs 30,6 měsíce; $p = 0,13$) [57]. Srovnání talidomidu a dexametazonem (TD) s režimem MP ukazuje, že pacienti léčení talidomidovým režimem dosahují vyššího počtu léčebných odezví (VGPR a lépe: 26,0 % vs 13,0 %; $p = 0,006$), avšak doba přežití bez progresu je u obou skupin srovnatelná (16,7 měsíců vs 20,7 měsíců; $p = 0,1$). Celkové přežití bylo u skupiny léčených talidomidem dokonce kratší (41,5 měsíců vs 49,4 měsíců; $p = 0,024$). Nehematologická toxicita byla taktéž vyšší u skupiny pacientů léčených talidomidem, a to především v případě závažných neuropatií (10,0 % vs 2,0 %; $p < 0,001$) a zácpy (10,0 % vs 4,0 %; $p < 0,001$) [91]. Při srovnání čtyřkombinace talidomidu, bortezomibu, melfalanu a prednisonu následované udržovací léčbou bortezomibem a talidomidem (VMTP-VT) s indukční léčbou režimem VMP bez následující udržovací léčby u pacientů nesměřovaných k PBSCT bylo po indukci srovnatelné množství léčebných odezví (PR a lepší, 81 % vs 80 %; $p = 0,9$). Po udržovací léčbě však rameno léčené (VMTP-VT) dosahovalo vyššího počtu kompletních remisí (38,0 % vs 24,0 %; $p < 0,001$), a taktéž přežití bez progresu bylo ve 3 letech delší (56,0 % vs 41,0 %; $p = 0,008$). Závažné nežádoucí účinky léčby (stupně 3–4) byly vyšší u VMTP-VT (31 % vs 15 %; $p = 0,01$) [58,59].

Lenalidomid

V multicentrické studii fáze 3 bylo randomizováno celkem 1 623 pacientů nesměřovaných k PBSCT do 3 ramen – lenalidomid s dexametazonem (RD) podávaný do progresu či intolerance, lenalidomid s dexametazonem (RD18) podávaný celkem 18 cyklů a trojkombinace melfalan + talidomid + prednison (MTP) podávaný v 12 cyklech. V obou skupinách léčených lenalidomidem se významně zvýšilo množství léčebných odezví (VGPR a lepší: 44 % vs 43 % vs 28 % MTP; $p < 0,001$). Dlouhodobé podávání lenalidomidu s dexametazonem také signifikantně prodloužilo přežití bez progresu (25,5 měsíců – RD vs 20,7 měsíců – RD 18 vs 21,2 měsíců – MTP; $p < 0,001$) a oba lenalidomidové režimy ve srovnání s MTP prodloužily celkové přežití (OS ve 4 letech, 59 %, 56 % pro lenalidomid a 51 % pro MTP; $p < 0,0096$). Léčba lenalidomidem byla obecně lépe tolerována. Výskyt závažných neuropatií byl dle autorů studie vyšší ve skupině léčené MTP (1 % vs < 1 % vs 9 %, neuveden interval p). Ve skupině pacientů léčených lenalidomidem byl vyšší výskyt závažné (grade 3–4) nehematologické toxicity (krom neuropatií), jak v případě infekčních komplikací, tak tromboembolizmu a kardiovaskulární toxicity (autory neuvedena statistická signifikance). Autoři této studie však poukazují též na nezanedbatelný vliv dlouhodobé kortikoterapie při rozvoji nežádoucích účinků [60].

Studie srovnávala indukci melfalanem + prednisonem + lenalidomid s následnou udržovací léčbou lenalidomidem (MPR-R), tutéž indukci bez udržovací léčby

(MPR) a konvenční melfalan + prednison (MP). Léčebná odezva byla statisticky signifikantně delší pro režimy s lenalidomidem (VGPR a lepší: MPR-R 33 % vs MPR 33 % vs MP 12 %; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresu (PFS) byl jednoznačně nejdelší u lenalidomidového režimu s udržovací léčbou, a to dvojnásobný oproti režimům bez udržovací léčby, nehlédě na kombinaci a věk (31 měsíců vs 14 měsíců vs 13 měsíců; $p < 0,001$). U pacientů starších 75 let byl pozorován značně nižší přínos lenalidomidové indukční léčby oproti mladším nemocným (PFS > 75 let 19 měsíců vs 31 měsíců; $p = 0,001$). Celkové přežití ve 3 letech nevykazovalo mezi režimy signifikantní rozdíl (70 % vs 62 % vs 66 %). Nejčastější závažné (grade 4 dle NCI) nežádoucí účinky lenalidomidových režimů byly hematologické – neutropenie a trombocytopenie [61].

Bortezomib

Jednoznačný přínos bortezomibu v primoterapii starších nemocných ukázala randomizovaná multicentrická studie fáze 3 (VISTA) srovnávající bortezomib + melfalan + prednison (VMP) oproti standardní léčbě (MP). Odezva na léčbu byla zásadně lepší u skupiny léčené bortezomibem (PR a lepší 71 % vs 35 %; $p < 0,001$, CR 30 % vs 4 %; $p < 0,001$). Došlo k výraznému prodloužení času do progresu (TTP: 24,4 měsíců vs 16,6 měsíců; $p < 0,001$), trvání léčebné odezvy (DOR 19,9 měsíců vs 13,1 měsíců; $p < 0,001$). Taktéž medián celkového přežití byl u VMP signifikantně delší (56,4 měsíců vs 43,1 měsíců; $p < 0,001$). Toxicita léčby byla vyšší ve skupině léčené bortezomibem. Závažná (grade 3–4) nehematologická toxicita byla nejvíce zastoupena neuropatiemi (13 % vs 5 %) a průjmy (8 % vs 1 %). Hematologická toxicita byla u obou skupin srovnatelná [62–64].

Analýza dat z 6 evropských randomizovaných studií srovnávala použití bortezomibu a talidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem (VMP vs MPT) u starších pacientů. Výsledky této retrospektivní analýzy ukazují, že pacienti léčení bortezomibem dosáhli vyššího počtu léčebných odezev než pacienti léčení talidomidem (pro CR: 21 % vs 13 %; $p = 0,007$, pro PR a lepší 78 % vs 69 %; $p = 0,01$). Medián přežití bez progresu byl rovněž delší u léčených bortezomibem (32,5 měsíce vs 22,9 měsíce; $p = 0,001$). Výrazně delší bylo i celkové přežití, které bylo u skupiny léčené bortezomibem téměř dvojnásobné (79,7 měsíce vs 45,1 měsíce; $p < 0,001$).

Výskyt závažných hematologických nežádoucích účinků (grade 3–4) byl vyšší u skupiny léčené bortezomibem (42,6 % vs 31,9 %; $p = 0,008$) oproti nižšímu výskytu nehematologické toxicity (31,9 % vs 42,6 %; $p = 0,008$) [90].

Ve snaze snížit toxicitu léčby bortezomibem randomizovaná studie fáze 3 prokázala, že podávání bortezomibu 1krát týdně má signifikantně nižší výskyt závažných (grade 3–4) nehematologických nežádoucích účinků (35 % vs 51 %; $p = 0,003$) a neuropatií (8 % vs 28 %; $p < 0,001$) oproti podávání 2krát týdně při zachování stejné účinnosti (CR 30 % vs 35 %; $p = 0,27$; PFS a OS ve 3 letech 50 % vs 47 %; $p > 0,999$, resp. 88 % vs 89 %; $p = 0,54$) [65].

Dále byla publikována analýza srovnávající výskyt neuropatií při podkožním a intravenózním podávání bortezomibu. Při podkožním podávání bortezomibu byl signifikantně nižší výskyt neuropatií při nezměněné účinnosti [66]. Českými autory však bylo prokázáno, že podkožní vs intravenózní podávání bortezomibu nemá vliv na výskyt neuropatií ani na výslednou léčebnou odezvu [67].

Nová generace léků – použití v klinických studiích

Daratumumab

Daratumumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti antigenu CD38, membránovému glykoproteinu silně exprimovanému na plazmatických buňkách. Mechanismus funkce je protilátkově dependentní buněčná cytotoxicita, komplementová lýza a propojení (cross-link) s Fc receptory efektorových buněk [68,69]. První poznatky o účinnosti daratumumabu přináší studie fáze 1/2 u předléčených pacientů s relabovanou chorobou. Z celkem 32 pacientů dosáhlo 10 (31 %) léčebné odezvy (PR + MR), 70 % přežívalo bez progresu v 6 měsících od zahájení léčby [70]. Další studie mají za cíl hodnotit léčbu relabovaného/refrakterního myelomu v kombinaci s lenalidomidem [71].

Nyní i v ČR probíhá studie fáze 3 testující daratumumab v primoterapii u starších nemocných [72]. Recentně byl lék registrován FDA pro léčbu relapsu mnohočetného myelomu.

Elotuzumab

Elotuzumab je imunostimulační monoklonální protilátka zacílená proti povrchové molekule SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), která je exprimovaná na plazmatických buňkách (maligních i fyziologických) a NK lymfocytech. Mechanismem účinku je aktivace protilátkově vázané buněčné cytotoxicity (ADCC) a též aktivace a stimulace NK lymfocytů vazbou na SLAMF7, vedoucí k augmentaci ADCC efektu [73]. Efektivita léčby elotuzumabem byla hodnocena u randomizované studie fáze 3 u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem. Celkem 646 pacientů bylo randomizováno do 2 ramen, která srovnávala elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (ERD) oproti lenalidomidu s dexametazonem (RD). Medián přežití bez progresu byl delší u režimu ERD (19,4 měsíců vs 14,9 měsíců; $p < 0,001$), po 24 měsících sledování přežívalo bez progresu 41 % léčených ERD oproti 27 % léčených RD ($p < 0,001$). Ve skupině léčených elotuzumabem byla zaznamenána vyšší toxicita, reprezentovaná především lymfopenií. Reakce (třes, teplota, hypertenze) na infuzi elotuzumabu se vyskytly v 10 % případů a byly lehké (grade 1–2) [74]. V roce 2016 se očekává registrace elotuzumabu v ČR.

Karfilzomib (carfilzomib)

V rámci klinických studií bylo v 2. dekádě 21. století zahájeno používání inhibitoru proteazomu 2. generace

– karfilzomibu. Karfilzomib je ireverzibilní proteazomový inhibitor na bázi epoxyketonu. Jeho vazba je cílená na podjednotku 20S proteazomu [75]. V multicentrické studii fáze 2 v kombinaci s talidomidem a dexametazonem (KTD) bylo dosaženo slibných výsledků. Po indukci touto trojkombinací, vysokodávkované chemoterapii a konsolidací touž kombinací dosáhlo 89 % pacientů VGPR a lepší léčebné odezvy. 72 % pacientů přežilo bez progresu po 3 letech [86]. Studie ASPIRE srovnávala kombinaci karfilzomib + lenalidomid + dexametazon (KRd) s lenalidomid + dexametazonem (RD) u relabovaných pacientů. Přežití bez progresu bylo delší u pacientů léčených karfilzomibem (26,3 měsíců vs 17,6 měsíců; $p < 0,0001$), stejně tak procento celkového přežití za 24 měsíců bylo vyšší (73,3 % vs 65,0 %; $p = 0,04$) [87]. Srovnání karfilzomibu s bortezomibem v kombinaci s dexametazonem u relabovaného/refrakterní myelomu analyzovala studie fáze 3 ENDEAVOR. Počet léčebných odezev byl vyšší u pacientů léčených karfilzomibem (pro PR a lepší 54,3 % vs 28,6 %; $p < 0,0001$), stejně jako delší přežití bez progresu (18,7 měsíce vs 9,4 měsíce; $p < 0,0001$). Významné nežádoucí účinky (grade 3–4 dle NCI) karfilzomibu nebyly časté. Nejčastěji se vyskytla hypertenze (8,9 %), dušnost (5,6 %) a dále srdeční (4,8 %) a renální (4,1 %) selhávání. Výskyt závažných polyneuropatií (grade 2 a vyšší) byl u léčených karfilzomibem nižší (6,3 % vs 32,0 %; $p < 0,0001$) [76,88].

Nyní probíhá randomizovaná studie fáze 3 CLARION srovnávající režim karfilzomib + melfalan + prednison s klasickým režimem VMP u pacientů s nově diagnostikovaným MM nesměrovaných k autologní transplantaci [77]. Lék je v ČR registrován pro léčbu relapsu, ale zatím není stanovena úhrada.

Pomalidomid

Pomalidomid je strukturální analog lenalidomidu a talidomidu, které se řadí k tzv. imunomodulačním lékům. Přesný mechanismus účinku v myelomových buňkách není stejně jako u lenalidomidu a talidomidu doposud přesně objasněn [78]. Výsledky léčby pomalidomidem máme nyní pouze u relabujícího/refrakterního myelomu. V multicentrické randomizované studii fáze 3 u masivně předléčených pacientů (CC-4047-MM-003) srovnávající pomalidomid s nízkou dávkou dexametazonu oproti vysokodávkovanému dexametazonu bylo hodnoceno přežití bez progresu: ve skupině léčených pomalidomidem bylo signifikantně delší (15,7 týdnů vs 8,0 týdnů; $p < 0,001$) [79]. Pomalidomid je nyní v ČR dostupný jen pro relabovaný či refrakterní myelom.

Diskuse a závěr

Léčba mnohočetného myelomu je v posledním období patrně oblastí hematologie s nejdynamičtějším rozvojem. Za posledních 20 let se změnila vskutku od základů. Nejdůležitější skutečností je, že použití nových léčebných postupů výrazně zlepšilo přežití i kvalitu života, zejména starších pacientů [48,57].

Zásadním momentem pro prognózu nemocných je volba primoterapie. Dle dlouhodobých výsledků ze studie VISTA je patrné, že lepší léčebná odezva v primoléčbě u skupiny pacientů léčených bortezomibem se promítá do celkového přežití, a to bez ohledu na volbu dalších linií léčby [20,62–64]. A zrovna tak indukční režimy, které mají větší účinnost, vedou nakonec k lepší léčebné odezvě a delšímu přežití patrně bez ohledu na další léčbu [11,15]. Je tedy zřejmé, že primoterapie s co možná nejlepším očekávatelnou léčebnou odezvou je klíčovým faktorem pro pacienty s myelomem [32]. V současné chvíli existuje v ČR obrovská diskrepance mezi dostupnými režimy pro primoterapii a režimy, které poskytují bezprecedentní výsledky v klinických studiích.

Je zřejmé, že autologní transplantace je stále nezastupitelnou modalitou u mladších nemocných, jejíž výsledky jsou dále zlepšovány jak použitím moderních indukčních režimů, tak použitím nových léků v rámci udržovací léčby [30,31]. Za předpokladu použití bortezomibu a talidomidu v rámci indukční léčby a konsolidace autologní transplantací byla pozorována kompletní remise u 60 % pacientů [15]. Tento režim je v současnosti dostupný po schválení zdravotní pojišťovnou i v ČR, a pokud neexistují kontraindikace podání, je jeho volba asi nejvhodnější možností pro mladší pacienty. Kombinace 2 léků způsobujících neuropatii nás však nutí k obezřetnosti. Ne všichni nemocní totiž dokáží tolerovat toxicitu a léčba pak vyžaduje redukci dávek. Udržovací léčba zažívá renesanci díky lenalidomidu, při jehož podání je prodloužení PFS značné a je tak výrazně prodlouženo bezpříznakové období. Všechny publikované studie potvrzují výrazný vliv lenalidomidu na přežití bez progresu, avšak vliv na prodloužení celkového přežití nebyl v některých studiích prokázán [44,46]. V ČR bohužel neexistuje způsob, jakým by pacienti mohli být léčeni lenalidomidem v rámci udržovací léčby. Dlouhodobá léčba talidomidem je pro většinu nemocných příliš zatěžující, takže se s ní v rámci udržovací léčby v rutinní klinické praxi příliš nesetkáváme [40].

U starších nemocných neschopných podstoupit autologní transplantaci je možno volit v primoléčbě režim obsahující bortezomib. Podle pravidel regulačních úřadů je možné použít pouze kombinaci s melfalanem a prednisonem. O jiné kombinaci je třeba žádat. Dávkovací schéma vychází ze studie VISTA, v níž bylo dosaženo 70 % léčebných odezev. Je ale zřejmé, že toto intenzivní dávkování přináší značnou toxicitu [62–64]. Existuje dostatek dat pro použití méně intenzivních režimů při zachování stejné účinnosti [65]. Podkožní podávání bortezomibu je stejně účinné a nejspíše také méně toxické než podávání intravenózní, nicméně údaje o nižší toxicitě nebyly na neselektovaném souboru pacientů potvrzeny [67]. Přidání talidomidu je v běžné klinické praxi vázáno administrativními úkony, ale je možné. Nicméně u starších nemocných vystupují do popředí nežádoucí účinky léčby mnohem výrazněji než u mladších nemocných a zejména kombinace talidomidu a dexametazonu je u této skupiny velmi toxická [91]. V rámci udržovací léčby u starších nemocných se potýkáme s obdobným problé-

mem jako u mladších nemocných. Lenalidomid je jistě vhodným lékem s velkým potenciálem minimálně prodloužit PFS, ale není možné ho v ČR v primoléčbě a ani pro udržovací léčbu získat.

Vzhledem k uvažované a často diskutované možnosti vyléčení mnohočetného myelomu je hlavním cílem léčby dosažení co nejhlubší remise hned v primoléčbě [32]. Realita v ČR je však poněkud jiná. Bohužel je zřejmé, že v dnešní době je možné podávání režimů s potenciálem dosažení kompletních remisí mnohem menší než v případě použití nejlepších známých kombinovaných schémat léčby.

Dostupná data z léčby novými proteazovými inhibitory, pomalidomidem a daratumumabem, jsou i v případě relapsu velmi povzbudivá [71,74,79,86,87], ale k reálné dostupnosti v primoterapii pro běžné pacienty je ještě velmi dlouhá cesta. I přes tyto těžkosti je léčba mnohočetného myelomu jednou z nejpozitivnějších stránek hematologie. Takto dynamický rozvoj léčebných postupů nemá v jiném oboru onkologie obdoby a nezbyvá než věřit, že další léčebné možnosti budou již brzy standardně dostupné všem pacientům v ČR.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Epidemiologie zhoubných nádorů cílených screeningem dle nových dat Národního onkologického registru České republiky. *Klin Onkol* 2014; 27(Suppl 2): S19-S39.
2. Hájek R, Krejčí M, Pour L et al. Multiple myeloma. *Klin Onkol* 2011; 24(Suppl): S10-S13.
3. Kyle R, Gertz M, Witzig T et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1): 21-33.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: multiple myeloma. Dostupné z WWW: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#myeloma>. [March 12, 2014].
5. Straub J, Adam Z, Gregora E et al. Mnohočetný myelom – časná diagnostika. *Med Pro Praxi* 2009; 6(4): 197-199.
6. Bladé J, Dimopoulos M, Rosinol L et al. Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: Current Diagnostic Criteria, New Predictors of Outcome, and Follow-Up Recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 690-697.
7. Kumar S, Rajkumar S, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5): 2516-2520.
8. San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; 96(9): 1246-1248.
9. Hájek R, Zahradová L. Možnosti a limitace farmakoterapie mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie* 2012; 8(3): 287-293.
10. Hájek R, Adam Z, Ščudla V et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes* 2012; 18: 6-89.
11. Harousseau J, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4621-4629.
12. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 35-39.
13. Rajkumar S, Rosiñol L, Hussein M et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2171-2177.
14. Lokhorst H, van der Holt B, Zweegman S et al. Final Analysis of HOVON-50 Randomized Phase III Study on the Effect of Thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone (AD) and high dose melphalan (HDM) in Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2010; 115(6): 1113-1120.
15. Cavo M, Pantani L, Pettruci MT et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(1): 9-19.
16. Kumar S, Flinn I, Richardson P et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(19): 4375-4382.
17. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 2946-2955. Erratum in *J Clin Oncol* 2012; 30(29): 3654.
18. Uttervall K, Adil D, Lund J et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014; 9(7): e101819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0101819>>.
19. Heinz L, Adam Z, Hajek R et al. Light Chain-Induced Acute Renal Failure Can Be Reversed by Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone in Multiple Myeloma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4635-4641.
20. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Bortezomib-based versus Nobortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3279-3287.
21. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113(22): 5418-5422.
22. Moreau P, Facon T, Attal M et al. [Interroupe Francophone du Myélome]. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Interroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731-735.
23. Björkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38(3): 219-225.
24. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(12): 1448-1454.
25. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114(3): 600-607.
26. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007; 92(8): 1083-1090.
27. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2495-2502. Erratum in *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2628.
28. Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2434-2441.

29. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 100–106.
30. Rajkumar SV, Callander NS, Jacobus S et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29–37.
31. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10): 895–905.
32. Gay F, Larocca A, Vijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117(11): 3025–3031.
33. Ladetto M, Ferrero S, Pagliano G et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2077–2084.
34. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013; 121(23): 4647–4654.
35. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(13): 3003–3015.
36. Belch A, Shelley W, Bergsagel D et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988; 57(1): 94–99.
37. [Myeloma Trialists' Collaborative Group]. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113(4): 1020–1034.
38. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108(10): 3289–3294.
39. Spencer A, Prince HM, Roberts P et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1788–1793.
40. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115(6): 1113–1120.
41. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119(1): 7–15.
42. Goldschmidt H, Neben K, Bertsch U et al. Bortezomib-based induction therapy followed by autologous stem cell transplantation and maintenance therapy with bortezomib improves outcome in myeloma patients with gain 1q21 and t(4;14): a subgroup analysis of the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 305.
43. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister C et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770–1781.
44. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782–1791.
45. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation For Multiple Myeloma: Follow-Up Analysis Of The IFM 2005–02 Trial. *Blood* 2013; 122(21): Abstract 406.
46. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 333–342.
47. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32(6): 587–600.
48. 2009 Ageing report: economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008–2060). Joint Report prepared by the European Commission (DG ECFIN) and the Economic Policy Committee (AWG). European Economy 2009; 2. Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg 2009. ISBN 978–92–79–11363–9. Dostupné z WWW: <http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/publication14992_en.pdf>.
49. Bringhen S, Mateos MV, Zveegman S et al. Age And Organ Damage Correlate With Poor Survival In Myeloma Patients: Meta-Analysis Of 1435 Individual Patient Data From 4 Randomized Trials. *Haematologica* 2013; 98(6): 980–987.
50. Larocca A, Bringhen S, Andrea E et al. A simple score, based on geriatric assessment, improves prediction of survival, and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2013; 122(21): Abstract 687.
51. Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev* 2011; 25(2): 65–73.
52. Gay F, Larocca A, Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117(11): 3025–3031.
53. [Myeloma Trialists' Collaborative Group]. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16(12): 3832–3842.
54. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118(5): 1239–1247.
55. Palumbo A, Waage A, Hulin C et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 2013; 98(1): 87–94.
56. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(5): 1231–1238.
57. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 934–941.
58. Palumbo A, Bringhen S, Rossi H et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5101–5109.
59. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10): 906–917.
60. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759–1769. Erratum in *N Engl J Med* 2012; 367(3): 285.
61. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906–917.
62. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 448–455.
63. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3113–3120.

64. Brinthen S, Larocca A, Rossi D et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116(23): 4745–4753.
65. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431–440. Erratum in *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 522.
66. Minarik J, Pavlicek P, Pour L et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015; 10(4): e0123866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0123866>>.
67. De Weers M, Tai YT, Van der Veer MS et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011; 186(8): 1840–1848.
68. Jansen JH, Boross P, Overdijk MB et al. Daratumumab, a Human CD38 Antibody Induces Apoptosis of Myeloma Tumor Cells Via Fc Receptor-Mediated Crosslinking. *American Society of Hematology Proceedings* 2012. *Blood* 2012; 120(21): 2974.
69. Lokhorst HM, Plesner T, Gimsing P et al. Phase I/II dose-escalation study of Daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl): Abstract 8512.
70. Van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica* 2011; 96(2): 284–290.
71. [Janssen Research & Development LLC]. A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02195479> NLM identifier NCT02195479>.
72. Collins SM, Courtney E, Bakan Swartzel GD et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(12): 1841–1849.
73. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(7): 621–631.
74. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(9): 3281–3290.
75. [Onyx Pharmaceuticals]. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR). Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866>>.
76. [Onyx Therapeutics, Inc]. Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION). Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01818752> NLM identifier NCT01818752>.
77. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96(9): 2943–2950.
78. Zahra H., Beatriz F, Hemmings R et al. The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients With Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist* 2015; 20(3): 329–334.
79. Gozzetti A, Candi V, Papini G et al. Therapeutic advancements in multiple myeloma. *Front Oncol* 2014; 4: 241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00241>>.
80. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8): 4039–4047.
81. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208(9): 1680–1605.
82. San-Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 555–565.
83. Lonial S. Presentation and risk stratification- improving prognosis for patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Reviews* 2010; 36(Suppl 2): S12–S17.
84. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125(20): 3076–3084.
85. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015; 125(3): 449–456.
86. Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 142–152.
87. Dimopoulos A, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR. 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl.): Abstract 8509.
88. Cavo M, Pantani L, Pezzi A et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2015; 28(12): 2429–2431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.274>>.
89. Morabito F, Brighten S, Laroca A et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol* 2014; 89(4): 355–362.
90. Ludwig H, Hajek R, Thotova E et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113(15): 3435–3442.
91. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs* 2009; 69(7): 859–888.

MUDr. Martin Štork

✉ m.stork@mail.muni.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 3. 12. 2015

Přijato po recenzi 27. 3. 2016