



Liečba pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej liečebnej línii

MUDr. I. Simančíková, PhD., MUDr. L. Harvanová, PhD., doc. MUDr. M. Mistrík, PhD.
prof. MUDr. A. Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie SZU, LF UK a UN Bratislava

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je progresívny nádorový proces plazmatických buniek a ich prekursorov infiltrujúci kostnú dreň, skelet, obličky a iné orgány. Vyznačuje sa veľkou heterogenitou v klinickom a laboratórnom obraze. Podobne ako pri iných onkologických procesoch, jeho liečiteľnosť určujú rôzne faktory, ktoré rozdeľujeme na genetické (rôzne genetické abnormality a chromozomálne aberácie) a epigenetické (celkový klinický stav pacienta, štádium ochorenia, vek, výkonnosť, stav, odpoveď na liečbu) (Sakalova et al., 2010). Nedávno dosiahnutý významný pokrok v liečbe mnohopočetného myelómu značne zlepšil prežívanie chorých. Autológna transplantácia periférnych krvotvorných buniek (TPKB) a dostupnosť novej biologicko-epigenetickej liečby výrazne zvýšila celkové prežívanie. Pacienti schopní podstúpiť autológnu transplantáciu krvotvorných buniek spolu s modernou terapiou dosahujú 5-ročné prežívanie približne 70% (Palumbo et al., 2011). U starších pacientov, u ktorých nie je indikovaná autológna transplantácia je 5-ročné prežívanie blízke 50% (Mateos et al., 2010). Napriek pokroku v liečbe zostáva mnohopočetný myelóm naďalej nevyliciteľné ochorenie vo väčšine prípadov. Takmer u všetkých pacientov sa po určitej dobe vyvinie relaps ochorenia (Kumar et al., 2012).

Epidemiológia

Zaraduje sa na druhé miesto spomedzi všetkých hematologických malignít. V europoidnej rase sa najčastejšie vyskytujú non-hodgkinovské lymfómy (19/100 000), v negroidnej rase je mnohopočetný myelóm na prvom mieste z hematologických malignít. Tvorí viac ako 1% zo všetkých nádorových ochorení a približne 13% hematologických malignít. Incidencia u belochov v Európe sa pohybuje v rozmedzí 4–9/100 000, v populácii Afroameričanov v rozmedzí 6–12/100 000. Častejšie postihuje mužov, medián jeho výskytu je 55–65 rokov, vo veku pod 40 rokov sa vyskytuje zriedka (Kazandjian, 2016). Incidencia na území Slovenskej republiky je 3,7/100 000 u mužov

a 3,1/100 000 u žien (štandardizovaná incidencia na svetovú populáciu priamou metódou). Pacienti mladší ako 65 rokov predstavujú u mužov 44% a 30% u žien (NCZI, 2018).

Liečebná stratégia

Po stanovení diagnózy stojíme pred rozhodnutím, akú ideálnu liečbu u jednotlivého pacienta zvoliť. Medzi hlavné faktory ovplyvňujúce výber optimálneho terapeutického postupu patrí vek, výkonnosť, status a komorbidity pacienta. Rozhodovanie o výbere liečby ovplyvňujú aj indikačné obmedzenia a dostupnosť liečiv hrađených z verejného zdravotného poistenia. Po zhodnotení uvedených faktorov pacient zahajuje liečbu v prvej línii. Prvá liečebná lúnia je liečba novej diagnózy, druhá liečebná lúnia je liečba prvého relapsu alebo progresie ochorenia. Liečebná stratégia sa za posledné roky obohatila o niekoľko nových liečebných kombinácií. V súčasnej dobe je správnu stratégiu používanie kombinovanej intenzívnej liečebnej stratégie spolu s autológnou transplantáciou periférnych krvotvorných buniek u pacientov vhodných túto liečebnú modalitu absolvovať. Pacienti mladší ako 70 rokov bez výrazných komorbidít sú väčšinou indikovaní k takejto liečbe. Medzi základné lieky používané v indukčnej liečbe mnohopočetného myelómu patria inhibítory proteazómu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), imunomodulačné látky (talidomid, lenalidomid a pomalidomid), glukokortikoidy a konvenčná chemoterapia. Cieľom kombinovanej liečby (ideálne trojkombinácia pozostávajúca z inhibítora proteazómu, imunomodulačnej látky a glukokortikoidu) je dosiahnutie maximálnej liečebnej odpovede, čo má zásadný vplyv na dlhodobé prežívanie. Medzi vhodné režimy patrí režim s bortezomibom a/alebo lenalidomidom a talidomidom s dexametazónom. Režim VRD je štandard v liečbe pri novodiagnostikovaných pacientoch, avšak, ak nie je v krajinách táto kombinácia dostupná, je indikovaný režim VTD (Tab. 1). Pri nedostupnosti alebo kontraindikácii talidomidu alebo lenalidomidu je možné použiť ako alternatívu cyklofosamid alebo doxorubicín. Podanie bortezomibu 1x týždenne subkutánnou formou je preferované u väčšiny pacientov, okrem tých, u ktorých treba nastoliť urgentnú kontrolu ochorenia. Vo všeobecnosti je dexametazón 40 mg 1x týždenne preferovaný vo všetkých režimoch za účelom minimalizácie toxicity. U mladších pacientov bez komorbidít je ako ďalší vhodný intenzívny

Tabuľka 1 – Vybrané liečebné režimy.

VTD	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. • Talidomid 100–200 mg p.o. • Dexametazón 40 mg p.o. <p>Každé 4 týždne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • deň 1, 8, 15, 22 • deň 1–21 • deň 1, 8, 15, 22
VCD	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. • Cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. 625 mg/m² p.o. • Dexametazón 40 mg p.o. <p>Každé 4 týždne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • deň 1, 8, 15, 22 • deň 1, 15 • deň 1, 15 • deň 1, 8, 15, 22
VRD	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. • Lenalidomid 25 mg p.o. • Dexametazón 40 mg p.o. <p>Každé 3 týždne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • deň 1, 8, 15 • deň 1–14 • deň 1, 8, 15, 22
VTD-PACE	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib 1,0 mg/m² s.c. • Dexametazón 40 mg p.o. • Talidomid 100 mg p.o. • Cisplatina 10 mg/m² i.v. • Cyklofosfamid 400mg/m² i.v. • Etoposid 40 mg/m² i.v. • Doxorubicín 10 mg/m² i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • deň 1, 4, 8, 11 • deň 1–4 • deň 1–28 • deň 1–4 • deň 1–4 • deň 1–4 • deň 1–4

VTD-PACE protokol. Je nutné voliť režim bez väčšieho poškodenia kmeňových buniek, umožňujúci následne zber hemopoetických buniek pre najmenej dve autológne transplantácie krvotvorných periférnych buniek. Pacienti vhodní k autológnej TPKB dostanú stanovený počet cyklov liečby pre dosiahnutie redukcie nádorových buniek pred zberom periférnych krvotvorných buniek (*Palumbo, Chiara, 2013*).

Stimulácia a zber periférnych krvotvorných buniek

Po absolvovaní indukčnej liečby pacienti absolvujú mobilizáciu a následnú separáciu periférnych krvotvorných buniek. Ambíciou je dosiahnuť maximálne možné hodnoty progenitorových CD34+ buniek (kmeňové krvotvorné bunky) v periférnej krvi pred separáciou. Toto množstvo sa následne premieta do tzv. výťažnosti produktu, najčastejšie definovanej množstvom počtom CD34+ buniek v prepočte na kilogram hmotnosti pacienta. Hľadanie optimálnych mobilizačných protokolov bol cieľ niekoľkých randomizovaných klinických štúdií (*Sheppard et al., 2012*). Aktuálne sa v používaných mobilizačných postupoch uplatňujú tri skupiny mobilizačných agensov (chemoterapia, rastové faktory a plerixafor). Po stimulácii nasleduje aferéza periférnych krvotvorných buniek a kryokonzervácia. Kryokonzervované krvotvorné bunky môžu byť následne využívané pre účel opakovania autológnej TPKB, k rekonštrukcii hematopoézy v prípade nutnosti, ale aj k riešeniu akútnych agresívnych až fulminantných relapsov s pancytopéniou, kde máme obmedzené iné terapeutické možnosti.

Autológna transplantácia periférnych krvotvorných buniek

Použitie vysokodávkovanej myeloablatívnej liečby s podporou krvotvorných buniek (autológna transplantácia)

sa celosvetovo rozšírila v 90. rokoch 20. storočia s cieľom predĺžiť celkové prežívanie pacientov. Podľa analýzy Európskej skupiny pre transplantáciu krvotvorných buniek (*Passweg et al., 2016*) je ročne v Európe realizovaných spolu 40 000 autológnych a alogénnych transplantácií krvotvorných buniek, z toho transplantácie pacientov s diagnózou mnohopočetný myelóm predstavuje cez 10 500 prípadov (26% zo všetkých indikácií k realizácii transplantácie krvotvorných buniek). Mnohopočetný myelóm je najčastejšia indikácia k realizácii autológnej TPKB a predstavuje viac ako 50% indikácií v rámci Európy (*Passweg et al., 2016*). Štandardný prípravný režim pozostáva z podania melfalanu v dávke 200 mg/m². Postúpenie autológnej TPKB zlepšuje medián celkového prežívania o približne 12 mesiacov a prehlbuje liečebnú odpoveď (*Palumbo et al., 2013*). Je to metóda bezpečná pre drvivú väčšinu pacientov. Peritransplantačná mortalita dosahuje menej ako 1%. Do ukončenia klinických štúdií a dôkazu, že autológna TPKB nezlepší prežívanie, zostáva táto liečebná metóda štandardom v terapii u vhodných pacientov (*Costa et al., 2013*).

Tandemová autológna transplantácia periférnych krvotvorných buniek

Medzi prvými, ktorí realizovali a publikovali použitie intenzívnej liečby a dvoch autológnych TPKB (tandem) bol Barlogie (*Barlogie et al., 1997*). Následne boli realizované ďalšie klinické štúdiá, ktoré sa zaoberali danou témou. Výsledky tandemovej autológnej TPKB boli lepšie v troch z 5 štúdií, v troch prípadoch bola predĺžená doba do relapsu ochorenia a v dvoch prípadoch bola predĺžená celková doba prežívania. V súčasnej dobe je diskutovaná otázka, či realizovať v rámci prvej línie liečby u všetkých vhodných pacientov tandem autológnu TKB alebo voliť individuálny prístup. Tandem autológna TPKB sa realizuje do 6 mesiacov od 1. autológnej TPKB. Podľa aktuálnych odporúčaní Českej myelómnej skupiny z roku 2018 je tandemová autológna TPKB rozumná možnosť ako dosiahnuť maximálnu terapeutickú odpoveď a mala by sa zväžiť u pacientov, ktorí nedosiahnu aspoň veľmi dobrú parciálnu remisiu po prvej autológnej TPKB (*Hajek et al., 2018*). Tandemová autológna TPKB neprináša vyššiu morbiditu a mortalitu, významne prehlbuje liečebnú odpoveď, je bezpečná, účinná a ekonomicky výhodná terapeutická možnosť. Je to vhodná konsolidačná terapia za účelom prehĺbenia odpovede. Vzhľadom na minimálnu mortalitu pri autológnej TPKB, treba túto liečebnú modalitu ponúknuť širokému spektru pacientov s mnohopočetným myelómom.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia liečba je definovaná ako dlhodobá liečba (dva roky a viac) spravidla podávaná až do relapsu ochorenia s hypotetickým cieľom blokovat' interakcie vedúce k novej aktivite ochorenia. Udržiavacia liečba je indikovaná po autológnej TPKB. Táto liečba zahŕňa podávanie imunomodulačnej látky alebo inhibítora proteázomu (*Holstein, 2017*). Štandardná udržiavacia liečba aktuálne nie je hrazená zo zdrojov verejného zdravotného poistenia.

Stratégia liečby u pacientov nevhodných podstúpiť autológnu transplantáciu periférnych krvotvorných buniek

U pacientov, u ktorých vzhľadom na výkonnostný status a vek nevolíme v prvej línii autológnu transplantáciu PKB, volíme liečebný režim na základe komorbidity. V prípade tolerancie volíme v prvej línii režimy založené na inhibítore proteázom bortezomibe a/alebo imunomodulačnej látke lenalidomide, v kombinácii s konvenčnou chemoterapiou a glukokortikoidom v dávke podľa tolerancie pacienta.

Podporná terapia

Zlepšená podporná terapia sa takisto podpisuje pod lepšie výsledky liečby mnohopočetného myelómu. Medzi

štandard v liečbe patrí liečba bisfosfonátmi, hematopoetickými rastovými faktormi, transfúzna liečba, podporná antimikrobiálna liečba (antibiotická, antivirotická a antimykotická) a taktiež substitučná liečba imunoglobulínmi (Ráčil, 2011).

Záver

Mnohopočetný myelóm, ako jedna z najčastejších hematologických malignít, zostáva aktuálne síce stále nevyliciteľné, ale zato liečiteľné ochorenie. O možnosti celkového vyliečenia pacientov sa aktuálne veľmi diskutuje. Pri rutinnom zavedení intenzívnej sekvenčnej liečby zahrňujúce kombinácie nových liekov a autológnej transplantácie krvotvorných buniek by sa k tomuto cieľu mohlo dostať určité percento pacientov.

Použitá literatúra

1. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;98:789-793
2. Hajek R, Maisnar V, Krejci M et al. Diagnostika a liečba mnohopočetného myelómu. *Transfúze a hematologie dnes*, 2018 Supplement
3. Costa LJ, Zhang MJ, Zhong X., et al. Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(11):1615-1624
4. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e431-e442
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016 Dec;43(6):676-681
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012; 26:149- 157
7. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez 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; 11:934-941
8. Národné centrum zdravotníckych informácií, Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011, Vydavateľstvo NCZI, Bratislava 2018 Publisher NHIC, Bratislava 2018 ISBN 978-80-89292-64-6
9. Palumbo A, Attal M, Roussel M. Shifts in the therapeutic paradigm for patients newly diagnosed with multiple myeloma: maintenance therapy and overall survival. *Clin Cancer Res* 2011; 17(6):1253-63
10. Palumbo A, Chiara C. Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *Korean J Intern Med*. 2013; 28:263-273
11. Palumbo A, Gay F, Spencer A, et al. A phase III study of ASCT vs cyclophosphamidelenalidomide- dexamethasone and lenalidomide prednisone maintenance vs lenalidomide alone in newly diagnosed myeloma patients [abstract]. *Blood*. 2013;122(21):763
12. Passweg, J.R., Baldomero H., Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):786-92
13. Ráčil Z. Empirická a cilená antibiotická liečba u nemocných s hematologickými malignitami. *Postgrad Med* 2011;13:príloha 5.
14. Sakalova A, Batorova A, Mistrik M, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Osveta, 2010. ISBN 978-80-8063-324-0
15. Sheppard D, Bredeson C, Allan D., et al. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(8): 1191-1203