

Léčba mnohočetného myelomu v roce 2021

Jiří Minařík

Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Léčba mnohočetného myelomu (MM) se v posledních letech vyvíjí značným tempem. Za hlavní milníky, které vedly k zásadnímu zlepšení prognózy, jsou považovány: posunutí léčby do časnější (bezpříznakové) fáze onemocnění, důraz na dosažení negativity minimální zbytkové choroby a též rozvoj nových léků s biologickým mechanismem účinku. Mezi nové třídy využívané v léčbě MM patří zejména inhibitory proteasomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) a monoklonální protilátky (daratumumab, elotuzumab, isatuximab).

Nově diagnostikovaní pacienti vhodní k intenzivní léčbě jsou indikováni k indukční immunochemoterapii následované vysokodávkovaným melfalanem s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk a dlouhodobou udržovací terapií lenalidomidem. Léčba doporučovaná pro netransplantabilní nemocné je rovněž dlouhodobá, doporučenými režimy jsou Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison), DRD (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) a VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon). Pro nemocné s relabujícím a refrakterním onemocněním jsou k dispozici nové léčebné kombinace, opírající se o algoritmy odvozené od předchozí léčby a refrakterity k podaným lékům. Mezi zásadní určující faktory patří zejména agresivita relapsu, předešlá léčba a její efekt a celkový stav pacienta. Nejlepší účinek mají v současnosti kombinované režimy s lenalidomidem. Při refrakteritě na lenalidomid či při léčbě vyšší linie je obecným pravidlem volba léku/lékové skupiny, která dosud nebyla v předešlých fázích použita. V pozdních multirefrakterních fázích onemocnění je prognóza nepříznivá a volba léčebného přístupu je výzvou. Velkou naději přináší vývoj nových léků a zejména imunoterapie.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, léčba, nová diagnóza, relaps, biologická léčba, imunoterapie.

Treatment of multiple myeloma in 2021

The treatment of multiple myeloma (MM) has evolved significantly in the recent years. The following are considered to be the major milestones which have led to a substantial improvement in prognosis: a shift of treatment to early (asymptomatic) disease stage, an emphasis on achieving negativity of minimal residual disease as well as the development of novel drugs with a biological mechanism of action. The novel drug classes used in the treatment of MM particularly include proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), and monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab, isatuximab).

Newly diagnosed patients eligible for intensive treatment are indicated to receive induction immunochemotherapy followed by high-dose melphalan supported by autologous stem cell transplantation and long-term maintenance therapy with lenalidomide. The treatment recommended in non-transplantable patients is long-term as well; the regimens recommended are Dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone), DRD (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone), and VRD (bortezomib, lenalidomide, dexamethasone). For patients with relapsed and refractory disease, novel treatment combinations are available, based on algorithms derived from the previous treatment and refractoriness to the drugs administered. The key determining factors particularly include relapse aggressiveness, previous treatment and its effect, and the patient's general condition. Combination regimens with lenalidomide currently have the best efficacy. In the case of refractoriness to lenalidomide or higher-line treatment, the general rule is the choice of a drug / drug group which has not been used in previous treatment phases.

In late, multirefractory disease stages, the prognosis is unfavourable and the choice of therapeutic approach is challenging. The development of novel drugs and, in particular, immunotherapy brings great promise.

Key words: multiple myeloma, treatment, new diagnosis, relapse, biological therapy, immunotherapy.

Obr. 1. Obecné schéma léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu**Transplantabilní nemocní****INDUKCE****HDT-ASCT****MAINTENANCE****Optimální:** VRD nebo Dara VTD**Alternativa:** VTD, VCD**Optimální:** LEN**Alternativa:** VTD, VCD**Netransplantabilní nemocní****INDUKCE****MAINTENANCE****Do roku 2019:** VMP, RD**Od roku 2019:** VRD, DaraRD, DaraVMP

VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon

DaraVTD – daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexametazon

VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon

VCD – bortezomib, cyklofosamid, dexametazon

LEN – lenalidomid

Ixa – ixazomib

BTZ – bortezomib

VMP – bortezomib, melfalan, prednison

RD – lenalidomid, dexametazon

DaraRD – daratumumab, lenalidomid, dexametazon

DaraVMP – daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison

Černě zvýrazněné kombinace jsou používány (mají úhradu) v době sepsání článku v podmínkách ČR.

Úvod

Léčba mnohočetného myelomu (MM) prodělala od počátku 21. století několik zásadních proměn. I nadále jsou vstupně nemocní rozlišováni na tzv. „transplantabilní“, tedy jedince schopné podstoupit vysokodávkovanou terapii s podporou autologní transplantace krvinek (HDT-ASCT), a nemocné tzv. „netransplantabilní“, kteří z důvodu věku (obvykle > 70 let), přidružených onemocnění či celkového stavu nejsou vhodnými kandidáty intenzivní léčby.

Díky novým doporučením je k léčbě indikováno kromě aktivního onemocnění s příznaky orgánového postižení (CRAB – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostní léze) také onemocnění v rizikové, ale dosud bezpříznakové fázi (které dosud bylo jen sledováno), na podkladě přítomnosti tzv. biomarkerů malignity, jež zahrnují infiltraci kostní dřevě $\geq 60\%$ klonálních plazmocytů, poměr dominantního a nedominantního volného lehkého řetězce v séru ≥ 100 a také > 1 léze (nad 5 mm) při vyšetření magnetickou rezonancí (1). V současnosti též probíhají

klinické studie cílící na možnost léčby rizikového doutnajícího myelomu.

Značný posun v prognóze nemocných spočívá především v nových možnostech vstupní (indukční) terapie, zařazení léčby udržovací a též v širokém spektru nových působků, které lze použít v relapsu onemocnění. Konečně novým cílem již není dosažení jakékoli léčebné odezvy, ale pokud možno negativita minimální zbytkové choroby (minimal residual disease, MRD) v co nejhlubší míře, tedy nepřítomnosti klonálních plazmocytů na úrovni citlivosti alespoň 10^{-5} (2).

K léčbě mnohočetného myelomu můžeme v současnosti využít sedm různých tříd schválených léků: alkylační látky, kortikosteroidy, inhibitory proteasomu (PI), imunomodulační léky (IMiD), inhibitory histonové deacetylázy, monoklonální protilátky (MoAb) a selektivní inhibitory jaderného exportu (SINE) (Tab. 1). K těmto možnostem se ještě přidávají kombinované chemoterapeutické režimy, nové léky testované v klinických hodnoceních a velký rozvoj se očekává od tzv. imunoterapie, která i u multirefrakterních nemocných v pozdní fázi choroby dosahuje významného léčebného účinku.

Transplantabilní nemocní

Obecné schéma léčby transplantabilních pacientů s nově diagnostikovaným MM (obvykle do 70 let a bez limitujících komorbidit) je založeno na 3–6 cyklech indukční terapie, následné vysokodávkované léčbě a léčbě udržovací (Obr. 1). V rámci vstupního vyšetření jsou nemocní stratifikováni podle přítomnosti vysoce rizikových cytogenetických změn na jedince s vysokým rizikem a nemocné se standardním rizikem. Za vysoce rizikové cytogenetické změny jsou v současnosti považovány t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), del17p, gain 1q, mutace p53 (3).

Indukce

Indukční léčba spočívá na troj či čtyřkombinaci léků (4, 5). Základem je obvykle proteasomový inhibitor bortezomib spolu s kortikosteroidem dexametazonem s přidáním alespoň jednoho dalšího léku z jiné skupiny (6, 7).

Za optimální kombinace se v současnosti považují režimy VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon), případně Dara-VTD (daratumumab, bortezomib, thalidomid a dexametazon). Alternativami jsou pak trojkombinace VTD (bortezomib, thalidomid a dexametazon), případně VCD (bortezomib, cyklofosamid, dexametazon). Z randomizovaných klinických studií je zřejmé, že režim VTD má vyšší léčebnou odezvu než režim VCD, a přidání monoklonální protilátky daratumumabu vede k dalšímu prodloužení doby bez progresu (progression free survival, PFS) (8, 9). Samotný režim VRD dosahuje vyšší léčebnou odezvu i PFS než kombinace VTD, tyto režimy však nebyly nikdy přímo srovnávány, pouze na podkladě retrospektivních analýz (10). V současnosti probíhají klinická hodnocení, která posuzují možný přínos dalších nových léků a kombinací v indukční terapii MM, jako velmi perspektivní se jeví např. režim Dara-VRD (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazon) (11).

Vysokodávkovaná léčba a transplantace krvinek

Vlastní vysokodávkovaná léčba s následnou podporou autologní transplantace krvinek (HDT-ASCT) se od svého zavedení v 80. letech 20. století příliš nezměnila. Základem je podání vysoké dávky melfalanu (200 mg/m² – MEL200), který navozuje nejvyšší procento kompletních remisí (12). Přidání dal-

INZERCE

ších léků (např. busulfan, bortezomib) nevedlo k vyšší účinnosti, ale bylo na vrub vyšší toxicity (4, 13). Díky rozvoji intenzivní podpůrné léčby je HDT-ASCT rutinním postupem u MM s nízkou peritransplantační mortalitou (do 2 %), relativně krátkou dobou hospitalizace (na autorském pracovišti je medián hospitalizace 18 dnů), řada pracovišť provádí výkon i v ambulantním režimu (14–17).

Konsolidace

Některé práce dokladují přínos konsolidační léčby po HDT-ASCT (18, 19). Obvykle byl použit stejný či modifikovaný režim jako v rámci indukce. Jako konsolidaci lze využít též druhou (tandemovou) autologní transplantaci. Nicméně konsolidační postupy byly obvykle využívány před érou udržovací terapie lenalidomidem a v současnosti je jejich přínos diskutován, stejně jako přínos alogenní transplantace (4, 20–22). Proto také není konsolidační terapie zavedenou rutinní součástí léčebného algoritmu (Obr. 1). Za vhodnou lze zvažovat konsolidační léčbu či tandemovou transplantaci u rizikových pacientů, případně u nemocných, kteří nedosáhli dostatečné léčebné odezvy po samotné HDT-ASCT (alespoň velmi dobré parciální remise, VGPR). Alogenní transplantace v současné době u MM doporučována není, případně je k individuálnímu zvážení u vysoce rizikového onemocnění u velmi mladých jedinců.

Udržovací léčba

Na rozdíl od konsolidační léčby, která dosud nemá stálou pozici v algoritmu léčby MM, získala zásadní postavení léčba udržovací (maintenance). Byl dokladován přínos udržovací terapie le-

nalidomidem (LEN), který významně prodlužuje parametry přežití. V randomizovaných studiích i v rozsáhlé metaanalýze vedla LEN maintenance oproti placebo k více než zdvojnásobení mediánu PFS (52,8 vs. 23,5 měsíců) a zvyšovala též medián celkového přežití (OS) o 2,5 let (23–25). Diskutován je přínos LEN maintenance u jedinců s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami (kde nebyl dokladován jednoznačný prospěch), za současných podmínek je ale léčba doporučována u všech nemocných bez ohledu na cytogenetické riziko. Alternativou u rizikových nemocných (doporučovanou zejména v USA) může být udržovací léčba ixazomibem, bortezomibem, případně kombinací lenalidomidu s některým ze zmíněných inhibitorů proteasomu. Bortezomib i ixazomib prokázaly v klinických studiích významný efekt proti placebo, nebyly však nikdy přímo srovnávány s lenalidomidem a též výsledky mPFS jsou ve zmíněných studiích u bortezomibu i ixazomibu nižší (34 a 26,5 měsíců), byť jde o odlišně definovanou kohortu nemocných (26, 27).

Otázkou zatím zůstává i délka udržovací léčby. V současnosti je indikována „do progresu“ onemocnění, řada autorů ale doporučuje ukončení léčby po 24, resp. 36 měsících, případně při dosažení a udržení negativity MRD. Důvodem je zčásti možná kumulace toxicit při dlouhodobém užívání léků a také nezanedbatelná ekonomická nákladnost léčby.

Odlišnosti Evropa vs. USA

Výše zmíněný přístup k léčbě transplantabilních nemocných je z velké části společný jak v podmínkách EU, tak i USA, přesto mohou být některé fáze léčby odlišné. Evropská

doporučení se dominantně opírají o výsledky randomizovaných studií fáze III, v USA kromě lokoregionálních úprav často využívají pracoviště nové postupy, které prokázaly svou účinnost ve specifických situacích, dosud ale nemají oporu ve srovnávacích klinických hodnoceních. Jako příklad lze uvést dříve doporučované použití karfilzomibu na místo bortezomibu v indukční léčbě vysoce rizikových pacientů, obdobně je výše zmíněna udržovací léčba založená dominantně na PI. Ve větší míře jsou i v indukčních režimech využívány protilátky (daratumumab), případně polychemoterapeutické režimy, jako VTD-PACE (bortezomib, thalidomid, dexametazon, cis-platina, doxorubicin, cyklofosamid, etoposid) u nemocných s plazmocelulární leukémií či ultra-high-risk MM (5). U nemocných se standardním cytogenetickým rizikem je v algoritmu Mayo Clinic volba odsunutí HDT-ASCT do pozdějších fází choroby v případě dobré vstupní léčebné odezvy, na rozdíl od evropských doporučení, která jednoznačně preferují časné provedení transplantace (4, 5). Modifikovaný algoritmus léčby je zachycen na obrázku 2.

Netransplantabilní nemocní

V posledních třech letech se léčba nově diagnostikovaných netransplantabilních nemocných s MM značně obměnila. Do roku 2019 byly zlatým standardem kombinace VMP (bortezomib, melfalan, prednison) či nověji RD (lenalidomid, dexametazon). Zatímco režim VMP se podával pouze po limitovaný počet cyklů, režim RD měl léčbu neukončenou, do progresu. Recentně však byly publikovány tři klinické studie, které prokázaly vyšší účinnost a prodloužení PFS u nových kombinovaných režimů. Jednalo

Tab. 1. Schválené léky v léčbě mnohočetného myelomu

Základní „biologické“ léky	Inhibitory proteasomu (PI)	bortezomib	carfilzomib	ixazomib
	Imunomodulační látky (IMiDs)	thalidomid	lenalidomid	pomalidomid
	Monoklonální protilátky (MoAb)	elotuzumab	daratumumab	isatuximab
Konvenční chemoterapie	Alkylační látky	melfalan	cyklofosamid	bendamustin
	Kortikosteroidy	dexametazon	prednison	metylprednisolon
	Jiné*	antracykliny, vinca alkaloidy, platinové deriváty...		
Malé molekuly**	Inhibitory histonové deacetylázy (HDAC)	panobinostat		
	Inhibitory jaderného transportu (SINE)	selinexor		

*méně často užívané, spíše v rámci specifických situací (antracyklinové režimy – u renální insuficience či extramedulární nemoci, polychemoterapeutické kombinace – agresivní onemocnění s periferní leukemizací apod.)

**řada dalších molekul je ve vývoji či ve fázi před schválením indikace

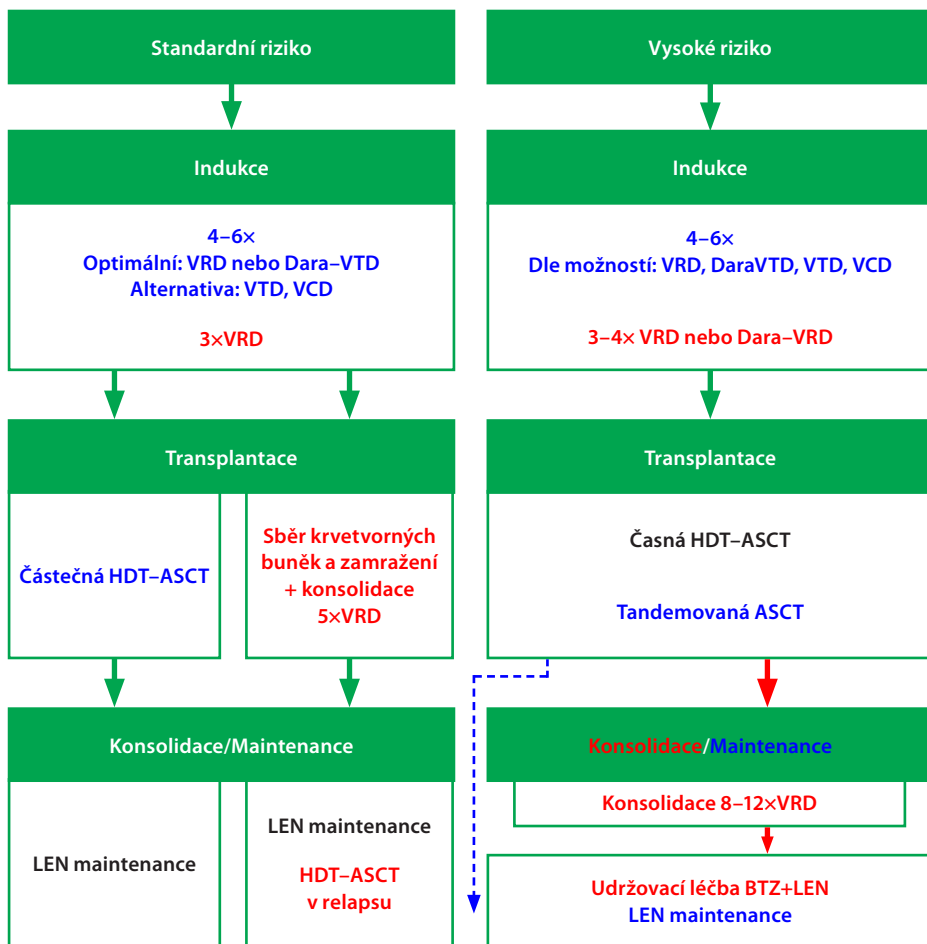
se o studii SWOG, která potvrdila lepší výsledky režimu VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon) oproti dvojkombinaci RD – s mediánem PFS 41 vs. 29 měsíců (28). Podobných výsledků

dosáhla studie ALCYONE, která potvrdila přínos přidání daratumumabu ke kombinaci VMP. Režim Dara-VMP dosáhl významně lepšího mediánu PFS–36,4 vs. 19,3 měsíců (29). Studie MAIA,

kteřá porovnává přidání daratumumabu ke kombinaci RD, dosud probíhá, zatím bez dosažení mediánu PFS ve zkoumaném rameni DRD i po téměř 5 letech sledování, ale s výrazně lepším průběhem křivek přežití než v kontrolním rameni RD (30, 31). Lze očekávat, že se režim DRD stane novým zlatým standardem, obdobně jako se jím stal již u nemocných s relapsem mnohočetného myelomu (32).

Vstupní léčba se u všech nových kombinací obvykle podává kontinuálně, po několika cyklech (obvykle 6–12) dochází k redukci, případně vypuštění některých léků z kombinace s plynulým navázáním léčby udržovací (obrázek 1). Obdobně jako u transplantabilních pacientů však zůstává nevyjasněna otázka délky léčby. Všechny tři doporučené režimy, VRD, DaraVMP i DRD, jsou indikovány „do progresu“, nicméně data z klinických hodnocení i z rutinní klinické praxe dokladují postupnou kumulaci toxicit. Proto je i u těchto režimů zvažováno ukončení léčby po limitovaném počtu cyklů, případně po dosažení a udržení MRD negativity.

Obr. 2. Algoritmus léčby u nově diagnostikovaného MM vhodného k transplantaci–Evropa vs. USA*



Černě – společná doporučení; Červeně – doporučení Mayo Clinic; Modře – doporučení ESMO

Základní rozdíly mezi doporučeními ESMO a dle Mayo clinic

Standardní riziko:

Evropská doporučení: po indukci 4–6 cykly z vybraných léčebných možností následuje časná ASCT s následnou udržovací léčbou lenalidomidem

Mayo Clinic doporučení: po indukci 3 cykly VRD lze pokračovat časnou transplantací a udržovací léčbou lenalidomidem (stejně jako v evropských doporučeních), nebo lze u jedinců s nízkým rizikem provést sběr krevetvorných buněk a podat konsolidaci 5 cykly VRD s následnou udržovací terapií lenalidomidem (bez provedení transplantace krevetvorných buněk, ta je rezervována pro případný relaps).

Vysoké riziko:

Evropská doporučení: indukce i udržovací léčba je shodná jako u standardního rizika, navíc je doporučena tandemová ASCT.

Mayo Clinic doporučení: po indukci 3–4 cykly VRD nebo DaraVRD je doporučena časná transplantace s následnou konsolidací 8–12 cykly VRD a udržovací léčbou bortezomibem (či lépe v kombinaci s lenalidomidem).

VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon

Dara-VTD – daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexametazon

VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon

VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon

Dara-VRD – daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazon

BTZ – bortezomib

LEN – lenalidomid

HDT-ASCT – vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace krevetvorných buněk

* Volně dle Rajkumar et al, 2021, Dimopoulos et al, 2021 (4, 5)

Léčba relapsu mnohočetného myelomu

Přestože jsou možnosti léčby relapsu poměrně široké, klíčovou molekulou pro relabovaný MM je v současné době lenalidomid (LEN). Pro nemocné, kteří nejsou LEN refrakterní, je ve většině případů indikována terapie lenalidomidem, dexametazonem (Rd) spolu s třetím novým lékem. Řada klinických hodnocení fáze III prokázala účinnost kombinovaných režimů, například s daratumumabem (DRD), karfilzomibem (KRD), ixazomibem (IRD), elotuzumabem (EloRD) či bortezomibem (VRD) (32–35).

Zejména trojkombinace daratumumab, lenalidomid a dexametazon (DRD) zaznamenala mimořádný léčebný účinek s vysokým procentem kompletních remisí (CR–56,6 %) včetně negativity zbytkové choroby (MRD–30,4 %) s významným prodloužením mediánu PFS na 44,5 měsíců, proto je v současnosti upřednostňována u většiny relabujících pacientů (36).

U nemocných refrakterních či jinak nevhodných pro léčbu LEN je zatím volba terapeutického postupu výzvou, protože většina kombinací nedosahuje takové doby bez progresu, jako je tomu u režimů založených na LEN. Trojkombinace s lenalidomidem ve většině případů přesahuje medián PFS 20 měsíců, bez

něj obvykle stěží dosahují 12 měsíců. Přesto se postupně rozšiřuje spektrum režimů založených na inhibitech proteasomu (bortezomib a karfilzomib), případně kombinace s dalším IMiDem, pomalidomidem. Zásadní posun v léčbě přinesly zejména monoklonální protilátky (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), které lze účinně kombinovat s většinou používaných tříd, a u nejnovějších kombinací, jako je režim DKD (daratumumab, karfilzomib, dexametazon) či IsaKD (isatuximab, karfilzomib, dexametazon) lze předpokládat, že hranici mediánu PFS 20 měsíců pokoří (37, 38).

Výběr režimu závisí na řadě přidružených ukazatelů. Za nejdůležitější jsou považovány agresivita relapsu, přežila léčba a její efekt a celkový stav pacienta (5). Mezi další neméně důležité parametry patří cytogenetické riziko, forma aplikace léčby, komorbidita a preference

nemocného. Ve většině případů je ale volba zastíněna mimořádným účinkem režimu DRD, byť vzájemně byly jednotlivé režimy porovnávány jen nepřímo.

Díky posunu nových léků do první linie léčby je v současnosti poněkud složitější vyznat se ve volbě léčby relapsu. Odlišný algoritmus byl recentně publikován v evropských ESMO guidelines i v doporučeních mezinárodní myelomové pracovní skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG) (Obr. 3, 4) (4, 39). Při podrobnějším náhledu je však zřejmé, že obě doporučení navrhuji shodné postupy, zásadní je předchozí LEN refrakterita a u ESMO guidelines též zohlednění předpokládané předchozí léčby.

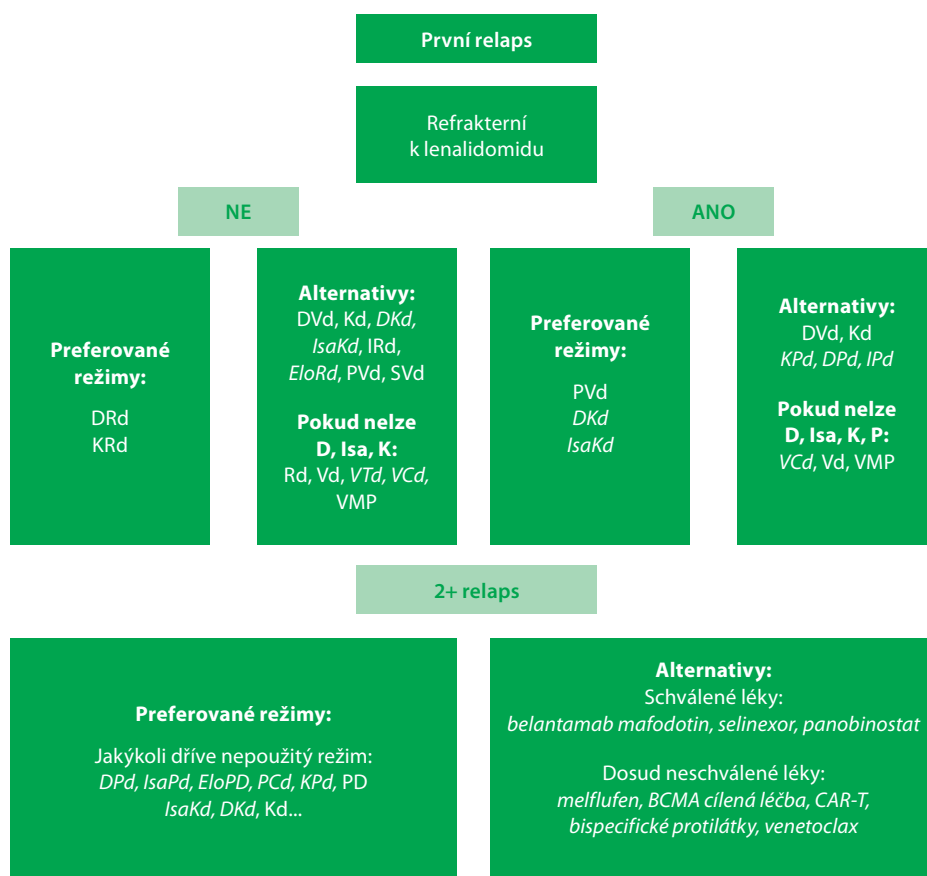
S posunem těch nejúčinnějších kombinací do předních linií se stává hlavní otázkou léčba třetí a vyšší linie, kdy lze předpokládat refrakteritu na tři hlavní třídy, tj. na minimálně jeden lék

ze skupiny PI, IMiDů i MoAb. Takoví nemocní jsou označováni jako tripple-refrakterní (případně multirefrakterní) a jejich prognóza obvykle nepřesahuje 6 měsíců (4). I pro tyto nemocné začíná narůstat spektrum léčebných možností, byť jejich účinky bývají v pozdních liniích limitované. V pozdních fázích MM lze použít např. tzv. „malé molekuly“, které zlepšují účinek dosavadních dvojkombinačních režimů. Mezi ně patří například inhibitor jaderného transportu selinexor, případně inhibitor bcl-2 signalizace venetoclax. Svůj účinek v pozdních fázích léčby prokázal též belantamab mafodotin, který je kombinací účinného cytostatického léku (auristatin F) a monoklonální protilátky, která umožňuje cílené uvolnění cytostatika v nádorové buňce.

Obecně jsou u všech nemocných doporučovány trojkombinace léků, které mají vyšší účinnost. Pro křehké seniory však často bývá léčba příliš toxická, proto může být dostatečný i dvojkombinační režim. Naopak pro vhodné kandidáty je možné využít další (druhé, třetí...) autologní transplantace krvinek, zejména při dobrém a dlouhotrvajícím účinku první HDT-ASCT.

V pozdějších fázích léčby již obvykle není hlavním cílem dosažení MRD negativity, kompletní remise či lepší odezvy, ale udržení stability onemocnění a dobré kvality života. Obvykle je strategie založena na podání léků, které dosud nebyly v léčbě použity, případně v nových kombinačních režimech dle individuálního stavu a tolerance nemocného. Dle možností je vhodné využít nabídky klinických hodnocení, případně nově schvalovaných léků. Současný doporučovaný algoritmus pro léčbu relabovného MM je uveden na obrázku 3 a 4.

Obr. 3. Algoritmus léčby relapsu mnohočetného myelomu dle IMWG*



Vysvětlivky:

D = daratumumab, Isa = isatuximab, Elo = elotuzumab, V = bortezomib, K = karfilzomib, I = ixazomib, T = thalidomid, R = lenalidomid, P = pomalidomid, S = selinexor, C = cyklofosfamid, M = melfalan, d = dexametazon (malé písmeno značí preferované podávání 1x týdně)

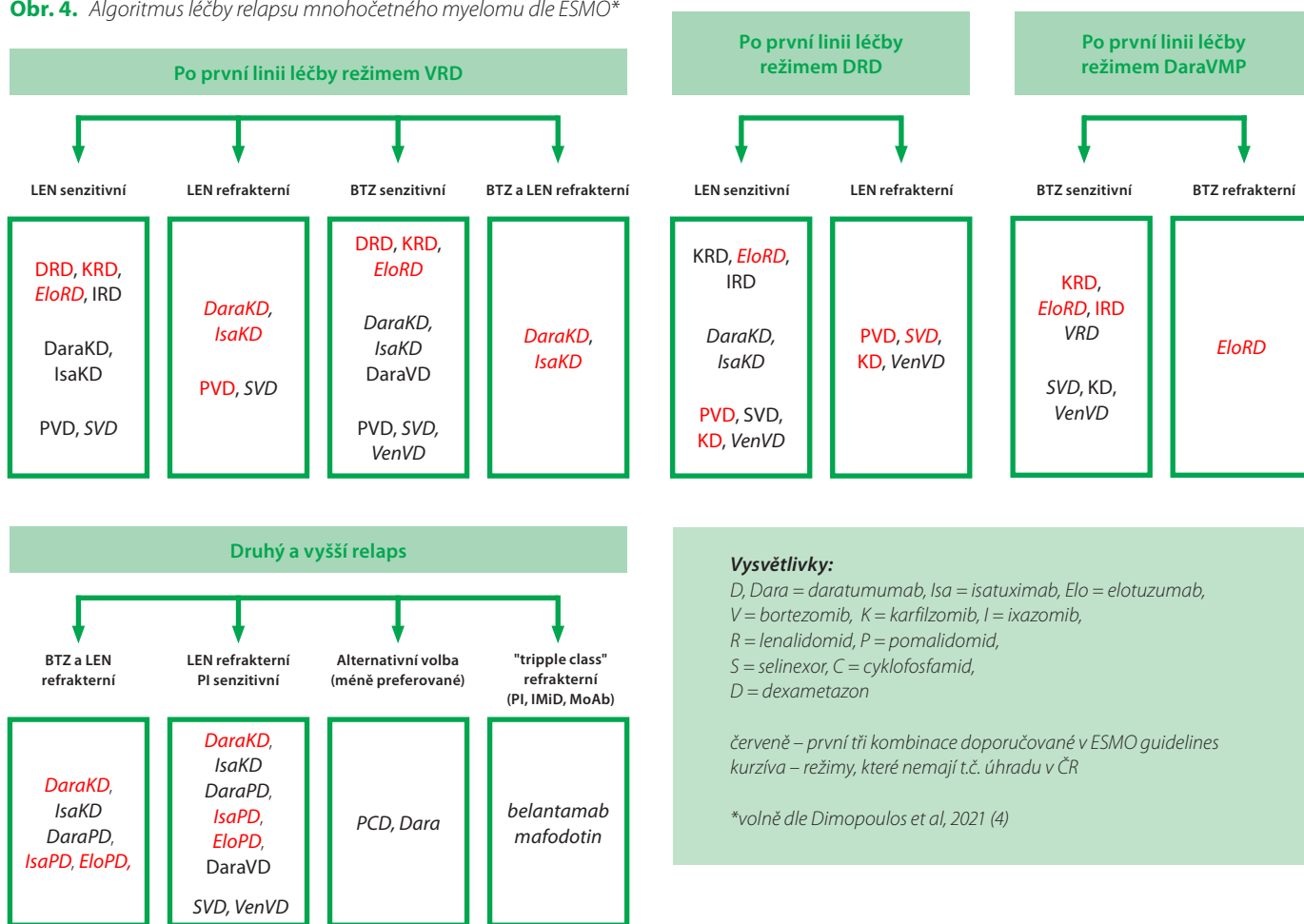
kurzíva – režimy, které nemají t.č. úhradu v ČR

*volně dle Moreau P. et al, 2021 (38)

Cílená léčba mnohočetného myelomu

U mnohočetného myelomu zatím neexistuje „cílená léčba“ v pravém slova smyslu. Přesto jsou v určitých případech preferovány konkrétní režimy, které mají vyšší účinnost, případně snižují negativní dopad známých prognostických ukazatelů. Pacienti s přítomností t(4;14) by měli být preferenčně léčeni PI, nemocní s t(11;14) či zvýšenou expresí bcl-2 zase obvykle dobře odpovídají na léčbu IMiDy či venetoclaxem (5). Např. kombinace inhibitoru bcl-2 venetoclaxu s bortezomibem a dexametazonem u nemocných s prokázanou t(11;14) či zvýšenou expresí

Obr. 4. Algoritmus léčby relapsu mnohočetného myelomu dle ESMO*



bcl-2 je jedna z mála kombinací bez IMiDu, u níž medián PFS přesahuje 20 měsíců (40). V případě vysoce rizikového cytogenetického profilu – tedy přítomnosti alespoň jedné z uvedených aberací – t(4;14), t(14;16), del17p a amplifikace 1. chromozomu – jsou vhodné kombinované režimy PI a IMiDů (5). Otázkou cílené léčby MM na podkladě specifických genetických aberací se zabývá např. probíhající studie MyDRUG (Myeloma-Developing Regimens Using Genomics) (41).

Imunoterapie

S příchodem nových léčebných možností je neustále možné posouvat hranice a prodlužovat přežití i nemocných v pozdních fázích MM. Velký posun se očekává zejména od imunoterapie, která zatím není rutinním postupem, dosavadní výsledky klinických hodnocení jí ale předpovídají velmi nadějnou budoucnost. Častým cílem imunoterapie je molekula BCMA (B-cell maturation antigen), případně další povrchové molekuly vyskytující se na povrchu myelomových plazmocytů. Dva hlavní principy imunoterapie u MM využívají buď tzv. bispe-

cifických protilátek (BiTE, bispecific T-cell engagers), které kromě navázání na nádorovou buňku svým druhým koncem přitahují a aktivují efektorové buňky (primárně T-lymfocyty, dále makrofágy, NK buňky či dendritické buňky) k účinné eliminaci myelomových plazmocytů; nebo se jedná o tzv. CAR-T buňky (chimeric antigen receptor T), což jsou vlastně uměle geneticky modifikované T-lymfocyty (obvykle přímo od pacientů) tak, aby cíleně rozpoznávaly nádorové buňky a vedly k jejich eliminaci imunitními mechanismy.

Prvotní studie využívající imunoterapii dosahují i v pozdních fázích MM překvapivě vysokou léčebnou odezvu, neřídká přesahující 80 % včetně vysokého procenta kompletních remisí (nad 30 %), zatím je ale hlavní otázkou dlouhodobý léčebný účinek, neboť u většiny publikovaných prací zatím medián PFS zřídka přesahuje 12 měsíců, jde však o značně předléčené a multirefrakterní sestavy nemocných (42–44). Přesto jde do budoucna o velmi perspektivní léčebný přístup a lze očekávat v případě potvrzení účinnosti jeho širší a zásadní využití zejména v časnějších fázích léčby.

Shrnutí

- Transplantabilní nemocní s nově diagnostikovaným MM (věk obvykle do 70 let, v dobrém klinickém stavu, bez limitujících komorbidit) jsou indikováni k indukční terapii s následnou HDT-ASCT a udržovací léčbou.
- Cílem léčby je dosažení a udržení negativy minimální reziduální nemoci (MRD-).
- V indukci je v současnosti zlatým standardem kombinace bortezomibu a dexametazonu s alespoň jedním dalším novým lékem.
- Udržovací léčba lenalidomidem významně prodlužuje PFS i OS.
- Nemocní nevhodní k autologní transplantaci jsou v současnosti indikováni k dlouhodobé léčbě. Mezi doporučované postupy patří režimy VRD, DaraRD či DaraVMP.
- Monoklonální protilátky významným způsobem zlepšují prognózu nemocných s MM a jsou indikovány pokud možno co nejdříve.

- Nemocní s relapsem MM by měli být léčeni s využitím jiných léků než v první linii, volba závisí především na agresivitě relapsu, předešlé léčbě a jejím efektu, a celkovém stavu pacienta.
- Klíčovou molekulou pro léčbu relabovaného MM je v současnosti lenalidomid a jeho kombinované režimy, zejména DRD, KRD, IRD či EloRD.

- V případě refrakterity na lenalidomid či při léčbě vyšší linie je obecným pravidlem volba léku/lékové skupiny, která dosud nebyla použita. Cílem je podání pokud možno trojkombinace s alespoň dvěma novými léky.
- Specifické skupiny nemocných – křehcí pacienti, nemocní s rizikovou cytogenetikou, renálním selháním apod. by měli

být léčeni individuálně podle zvláštních pravidel.

- Velkou nadějí budoucí léčby je imunoterapie, spočívající v cílené aktivaci vlastního imunitního systému a jeho zacílení na nádorové buňky.

Za podpory NV18–03–00500, IGA-LF-2021-001.

LITERATURA

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15: e538–e548.
- Kostopoulos IV, Ntanas-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M et al. *Front Oncol*. 2020; 10: 860.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 548–567.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32: 309–322.
- Rajkumar SV. Sequencing of myeloma therapy: Finding the right path among many standards. *Haematol Oncol*. 2021; 39: 68–72.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv52–iv61.
- Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-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: 3279–3287.
- Moreau P, Hulin C, Macro M et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016; 127: 2569–2574.
- Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 29–38.
- Rosinol L, Hebraud B, Oriol A et al. Integrated analysis of bortezomib/lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(suppl): E1–E2.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020; 136: 936–945.
- Blanes M, Lahuerta JJ, Gonzalez JD et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 69–74.
- Blanes M, Lorenzo JL, Ribas P et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019; 98: 2013–2015.
- Minarik J, Faber E, Raida L et al. 20 Years of Transplant Program in Multiple Myeloma – a Single Centre Experience. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1): 5749.
- Kodad SG, Sutherland H, Limvorapitak W et al. Outpatient Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma: Analysis of Safety and Outcomes in a Tertiary Care Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19: 784–790.
- Shah N, Cornelison AM, Saliba R et al. Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2017; 99: 532–535.
- Larsen K, Mohan M, Bailey C et al. Feasibility of Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma and Risk Factors Predicting Hospital Admission. *Blood*. 2020; 136 (Suppl 1): 44.
- Cavo M, Gay F, Beksac M et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e456–e468.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017; 130 (suppl 1): 401.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 589–597.
- Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl 15): 8506.
- Giralt S, Costa LJ, Maloney D et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 798–804.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1782–1791.
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1770–1781.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3279–3289.
- Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018; 32: 383–390.
- Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393: 253–264.
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 519–527.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518–528.
- Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
- Facon T, Kumar SK, Plesner T et al. Overall survival results with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 MAIA study. Presented at: European Hematology Association Annual Meeting; June 9–17, 2021; Virtual. Abstract LB1901
- Dimopoulos MA, Oriol A, Hahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1319–1331.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 142–152.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1621–1634.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D et al. ELOTUZUMAB, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020; 10: 91.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020; 34: 1875–1884.
- Dimopoulos MA, Quach H, Mateos MV et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020; 396: 186–197.
- Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
- Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e105–118.
- Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1630–1642.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732703>
- Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J*. 2021; 11: 84.
- Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene Vic-leucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2021; 384: 705–716.
- Madduri D, Usmani S, Jagannath S et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1 b/2 study of JNJ-4528, a CAR-T cell therapy directed against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood*. 2019; 134 (Suppl 1): 577.