

MOŽNOSTI LIEČBY MNOHOPOČETNÉHO MYELÓMU

Elena Tóthová

Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

Mnohopočetný myelóm je charakterizovaný vysokým stupňom rezistencie voči konvenčnej chemoterapii, čo vedie k nízkemu počtu dosiahnutých kompletných remisí a limitovanému prežívaniu.

V súčasnosti sa za štandardný terapeutický postup považuje aplikácia vysokodávkovanej chemoterapie nasledovaná autológna transplantácia krvotvorných buniek. Uvedenou liečbou možno dosiahnuť vyšší počet kompletných remisí (25 – 50 %) ako konvenčnou terapiou.

Cieľom zlepšenia výsledkov liečby mnohopočetného myelómu je skvalitnenie transplantačných postupov (tandemová transplantácia, „double“ transplantácia), ako aj inkorporácia nových liekov (thalidomid, lenalidomid, bortezomib), tak do indukčnej, ako aj udržiavacej terapie.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, autológna transplantácia, thalidomid, lenalidomid, bortezomib.

Kľúčové slová MeSH: myelóm mnohopočetný – diagnostika, farmakoterapia; transplantácia autológna; talidomid.

TREATMENT OPTIONS IN MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma is characterized by a high degree of resistance to conventional therapy, which results in a low complete remission rate and in limited survival.

The fact that high-dose therapy (HDT) can overcome tumor resistance resulting in a complete remission rate ranging from 25 to 50 %, has prompted the use of HDT followed by autologous stem cell rescue as part of the front-line therapy during the last 15 years.

The important issue concerning autologous transplantation is how to improve its efficacy. One way would be a tandem approach (double autologous or autologous followed by dose- reduced intensity allogeneis), the other way would consist of the incorporation of novel agents with new mechanisms of action such as thalidomide, lenalidomide and bortezomib.

Key words: myeloma multiplex, autologous transplantation, thalidomide, lenalidomide, bortezomib.

Key words MeSH: multiple myeloma – diagnosis, drug therapy; transplantation, autologous; thalidomide.

Onkologie, 2007, roč. 1 (1): 14–17

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie, ktoré vzniká nekontrolovanou proliferáciou a akumuláciou neoplasticky transformovaných elementov B-bunkovej línie charakteru plazmocytov, sprevádzané produkciou M–proteínu („paraproteínu“) dokázateľného v sére a/alebo moči a s prejavmi orgánovej dysfunkcie (CRAB) (1, 2) (tabuľka 1). Ide o neobvyčajne heterogénne ochorenie s rôznorodým dobre známym klinickým obrazom (príznaky deštrukcie kostí, opakované infekcie, zlyhanie obličiek, anémia, hyperkalcémia), s premenlivou odozvou na liečbu a v dôsledku individuálnych rozdielov biologických vlastností nádorového tkaniva s veľmi odlišnou prognózou (s prežitím kolísajúcim od niekoľkých týždňov do viac ako 10 rokov) (3, 4, 12). Rozhodnutie o optimálnej liečbe myelómu treba urobiť s prihliadnutím na typ a štádium ochorenia, stav ochorenia (novodiagnostikované ochorenie, prvý alebo druhý relaps), biologický stav organizmu chorého, dostupnosť liekov a ekonomickú situáciu (tabuľka 2).

Správna voľba liečebnej stratégie pri stanovení diagnózy mnohopočetného myelómu je kľúčová. Vtedy sa spravidla rozhoduje o prognóze chorého (4, 9, 12).

Iniciálna transplantačná liečba

Chorí liečení konvenčnou chemoterapiou (CHT) majú medián prežívania 4 roky, chorí liečení autológ-

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá mnohopočetného myelómu podľa International Myeloma Working Group (IMWG) 2003.

Na diagnózu MM treba splniť všetky 3 kritériá:

1. Počet monoklonových plazmatických buniek v kostnej dreni > 10 % a/alebo biopsia kostnej drene s dôkazom plazmocytómu
2. Prítomnosť monoklonového imunoglobulínu v krvi a/alebo v moči.
3. Prítomnosť najmenej 1 dysfunkcie alebo poškodenia orgánu spôsobeného MM.
 - (C-calcium) zvýšená hladina kalcia >2,8 mmol/l
 - (R-renal) renálna insuficiencia s kreatinínom nad 176,8 µmol/l
 - (A-anemia), anémia, hemoglobín <100g/l alebo 20g/l pod dolný limit normy
 - (B-bone) osteolytická kostná deštrukcia alebo osteoporóza

Poznámky

Tieto kritériá identifikujú štádium I B, II a III A a B podľa Durieho-Salamona. Štádium I A je týmito kritériami zaradené do indolentného alebo smoldering myelómu.

Tabuľka 2. Stanovenie klinického štádia mnohopočetného myelómu podľa Durieho a Salamona (1975).

I. štádium	Sú splnené všetky dole uvedené podmienky: • koncentrácia hemoglobínu > 100g/l • koncentrácia Ca do 3,0 mmol/l • normálna kostná štruktúra alebo solitárne ložisko MM • relatívne nízka koncentrácia M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrécia ľahkých reťazcov v moči do 4 g/24 hod.
II. štádium	Nie sú splnené podmienky prvého ani tretieho štádia
III. štádium	Je splnená aspoň jedna z týchto podmienok: • koncentrácia hemoglobínu < 85 g/l • zvýšená koncentrácia Ca nad 3 mmol/l • viac než 3 osteolytické ložiská • vysoká koncentrácia M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vylučovanie viac než 12 g ľahkých reťazcov do moču za 24/ hod.

nou transplantáciou (ASCT) majú medián prežívania viac ako 5 rokov pri podstatne kratšom období liečby (6 mesiacov). Kľúčovým rozhodnutím je posúdenie vhodnosti pacienta na vykonanie ASCT, ktorá je bezpečnou liečebnou metódou pre chorých do 65 rokov. Bežné interné ochorenia nie sú jej kontraindikáciou. O prínose ASCT oproti konvenčnej liečbe svedčia dlhodobé výsledky 5 veľkých randomizovaných klinických štúdií. V týchto štúdiách bol zaznamenaný vyšší počet dosiahnutých kompletných remisií ako aj významne dlhšia doba do relapsu ochorenia (4, 5, 8, 9).

U chorých s plánovaným transplantačným režimom aplikujeme 4 cykly kombinovanej chemoterapie (CHT) v kombinácii VAD (vincristín, adriblastín, dexamethazón) v mesačných intervaloch. Kombinovaná CHT prináša jednoznačný prospech z hľadiska rýchlosti nástupu účinku, alebo efektu u chorých s agresívnym ochorením, neprináša však samotná jednoznačný prospech pred terapiou s melfalanom a prednisonom z hľadiska dĺžky prežívania. VAD režim je indukčná terapia, ktorá je vhodná aj u chorých s renálnym zlyhaním ako aj pre pacientov, u ktorých je žiaduce rýchlo zabrzdiť aktivitu choroby.

Vysokodávkovaná CHT s ASCT by mala byť súčasťou primárnej liečebnej stratégie u pacienta (pts) s novodiagnostikovaným ochorením vo veku < 65 rokov.

Pacienti vo veku 65 – 70 rokov v dobrom celkovom stave (performance status) môžu byť tiež vhodní kandidáti pre tento postup. Pri rozhodovaní o tomto liečebnom postupe u chorých nad 65 rokov treba zvážiť všetky individuálne riziká a prínos ASCT.

Optimálnym predtransplantačným režimom je melfalan 200 mg/m² (u pacientov nad 65 rokov 100 mg/m²), bez celotelového ožiarovania (12, 13, 14).

S cieľom zlepšiť výsledky transplantácie sa v súčasnosti aplikuje tandemová transplantácia (3, 4). Tento typ transplantácie je vhodný pre pacientov, ktorí nedosiahli po prvej vysokodávkovanej chemoterapii liečebnú odpoveď lepšiu ako pokles paraproteínu na menej ako 90 % vstupných hodnôt.

Iniciálna netransplantačná liečba

Melfalan možno použiť u pacientov, u ktorých nie je plánovaný odber krvotvorných buniek. Liečba by sa mala podávať do dosiahnutia fázy plató (paraproteín stabilný 3 mesiace), potom má byť ukončená. Opatrnosť je nutná u pts s renálnou insuficienciou, keď je možné očakávať výraznejší myelosupresívny účinok. Preto treba zhodnotiť mieru myelosupresie po prvom cykle a upraviť ďalšiu dávku.

Vysokodávkovaný dexamethazón sa odporúča v iniciálnej liečbe pacientov, u ktorých cytostatiká

Tabuľka 3. Všeobecné aspekty liečby pacientov s mnohopočetným myelómom.

Hydratácia nutná k udržaniu funkcie ľadvín	Odporúča sa udržiavať u všetkých pacientov dostatočný príjem tekutín, najmenej 3 litre denne a vyhnúť sa nefrotoickým liekom, pokiaľ je to možné.
Hyperkalcémia	Rýchle vnútrožilové doplnenie tekutín vo forme iontových roztokov a následné vnútrožilové podanie bifosfonátov.
Bolesti kostí	Analgetiká všetkých druhov vrátane opiátov a transdermálnych foriem fentanyl. Nesteroidné antiflogistiká sa neodporúčajú u pacientov s renálnou insuficienciou. Chemoterapia, rádioterapia a bifosfonáty Lokálna rádioterapia pomáha zmierniť lokalizovanú bolesť. Dlhodobá liečba bifosfonátmi sa odporúča u všetkých chorých s diagnózou MM (aj chemoterapia prispieva ku zmierneniu bolesti). Ortopedické operačné postupy Vnútorná fixácia sa používa k prevencii alebo k liečbe patologických fraktúr. Rádioterapiu je vhodnejšie použiť pooperačne, lebo zhojenie je lepšie, ako keď sa použije predoperačne. Všeobecné opatrenia Je dôležité udržiavať mobilitu chorého, lebo nehybnosť zvyšuje straty vápnika z kostí a riziko infekcie a rovnako tiež znižuje kvalitu života. Fyzioterapia a ortopedické pomôcky sú prínosom.
Hyperviskozita	U pacientov s príznakmi hyperviskozity by sa mala urgentne vykonať plazmaferéza. Izovolemická venesekcia je alternatívou pre prípad, že nie je k dispozícii krvinkový separátor.
Kompresia miechy a miechových nervov	Táto komplikácia si vyžaduje akútne prijatie do nemocnice, akútne MR vyšetrenie, v prípade kontraindikácie akútne CT. Pokiaľ kompresia spôsobuje expanziu malígneho tkaniva zo stavca do kanálu, je vhodné okamžité podanie dexamethazónu a zahájenie rádioterapie. Lokálna RAT je prvou liečebnou voľbou, operačné riešenie nedosahuje v týchto prípadoch lepšie výsledky.
Infekcie	Závažné infekcie vyžadujú hospitalizáciu a vnútrožilovú aplikáciu antibiotík. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali očkovanie proti chrípke u svojho praktického lekára. Profylaktické podávanie imunoglobulínov nepredlžuje dĺžku celkového prežitia, ale poskytuje určitú ochranu proti vážnym infekciám a znižuje riziko opakovaných infekcií. Profylaktické podanie imunoglobulínu sa odporúča iba u pacientov s recidivujúcimi závažnými infekciami. V prípade liečby bortezomibom sa odporúča podávať profylakticky niektorý liek zo skupiny antiherpetických.
Anémia	Odporúčanie SR pre podávanie erytropoetínu
Tromboembolická choroba	Profylaxia: LMWH štandardne v preventívnych dávkach, u rizikových skupín v terapeutických dávkach po dobu aktívnej protinádorovej liečby.
Psychologické problémy	Bežne sa objavujú depresie a úzkosť. Do starostlivosti o pacientov sa odporúča zapojiť psychológov a psychiatrov.

liečba je kontraindikovaná, to znamená u pts s ťažkou pancytopeniou, alebo u pts vyžadujúcich extenzívnu lokálnu RAT.

Konvenčná alogénna transplantácia

Tento liečebný postup je iba vzácnou odporúčanou v rámci primárnej liečebnej stratégie, lebo riziká s ním spojené sú pomerne vysoké v porovnaní s jej prínosom. Nemyeloablatívny alogénny prístup je považovaný za experimentálny a mal byť iba súčasťou klinických štúdií.

Udržiavacia liečba chorých s mnohopočetným myelómom (MM)

Interferónová (IFN) terapia nie je indikovaná v priebehu indukčnej fázy, ale IFN α je účinný v udržiavacej liečbe vo fáze plató po klasickej alebo vysokodávkovanej CHT. Pokiaľ sa vyskytnú nežiaduce účinky IFN α , ktoré znižujú kvalitu života pts, je nutné dávkovanie alebo aplikáciu liečby znížiť (6, 7).

Voľba optimálnej liečby relapsu a rezistentného myelómu

Liečba relapsu patrí do rúk špecialistu. Opakovanie konvenčnej liečby alebo retransplantácia patria medzi zvažované postupy. Najčastejšou chybou v rutínnej praxi pretrvávajúcej z doby, keď neboli k dispozícii nové lieky, je príliš dlhá aplikácia konvenčnej liečby bez liečebnej odpovede, ktorá vedie k strate dreňovej rezervy a limituje šancu použitia nových, účinnejších liekov – thalidomidu a bortezomibu. Režimy s thalidomidom možno považovať v prvom relapse za rutinné, avšak dostupnosť v SR je iba v rámci mimoriadneho dovozu lieku alebo klinickej štúdie. Za rezistentné ochorenie považujeme: ak nedôjde po troch cykloch k liečebnej odpovedi (pokles paraproteínu najmenej o 25 %); ak nedôjde po piatich cykloch chemoterapie k dosiahnutiu parciálnej remisie (pokles paraproteínu najmenej o 50 %). Režimy s bortezomibom sú v rade prípadov jedinou šancou pre 1/3 chorých s MM rezistentných na akú-

kolívek liečbu včítane ASCT a liečby s thalidomidom (4, 12, 13, 14).

Nové lieky v liečbe s MM

MM sa v súčasnosti považuje za inkurabilné ochorenie aj napriek aplikovaným intenzívnym terapeutickým režimom. Preto je logické, že sa hľadajú nové terapeutické možnosti a postupy, ktorých cieľom je zlepšiť výsledky liečby a prežívanie chorých s MM.

1. Thalidomid

Ide o derivát kyseliny glutamovej, ktorý bol prvýkrát použitý v 60-tych rokoch v prevencii rannej nevoľnosti u tehotných žien. Jeho podávanie viedlo k teratogenicite a preto bol stiahnutý z trhu. Neskôr bol použitý empiricky a boli zaznamenané jeho výrazné účinky v dvoch oblastiach (antiangiogénny a imunomodulačný) (6, 7).

Terapeutický efekt thalidomidu bol dokázaný v mnohých trialoch u chorých s refraktérnym, alebo relapsujúcim (R/R) MM. Prvé práce, publikované Arkansaskou skupinou v roku 1999, ukázali u chorých s R/R MM odpoveď na liečbu v 37 %. Tieto výsledky potvrdili aj ďalšie práce, ako aj vhodnosť jeho kombinácie s dexametazónom (synergia). V kombinácii thalidomid + dexametazón u refraktérnych chorých s MM bola dosiahnutá parciálna remisia v 50 %. Ak sa aplikoval thalidomid + dexametazón v 1. líniovej liečbe, ukázal, že > 65 % pts má > 50 % redukciu M-proteínu. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s prvolíniovou liečbou (aj v SR) s thalidomidom v dávke 400 mg denne v kombinácii s pulznými dávkami kortikoidov.

Predbežné výsledky poukazujú na dobrý efekt tejto kombinovanej terapie s miernou toxicitou (12, 13). Pri vyšších dávkach bola pozorovaná vyššia toxicita (neuropatia, sedácia, zápcha).

2. Imunomodulačné lieky (IMiDs)

Vedľajšie účinky thalidomidu viedli ku hľadaniu menej toxických, ale dostatočne účinných analógov. Priaznivé výsledky sa ukazujú s podávaním lenalidomidu (Revlimid, CC5013), ako aj Actimidu (CC-4047), ktoré sú zatiaľ iba súčasťou klinických štúdií (10, 11).

3. Bortezomib (Velcade)

Tento inhibítor proteazómu reprezentuje novú terapeutickú stratégiu s významnou inhibíciou mnohopočetných patogenetických signálnych ciest u MM.

Na základe predklinických pozorovaní a povzbudivých výsledkov klinických štúdií fázy I, bol bor-

tezomib testovaný aj vo fázach II a III u pts z R/R MM. Výsledky ukázali 38 % odpoveď na liečbu u relapsujúceho MM. U chorých s relapsujúcim MM (Apex trial, viac ako 600 hodnotených pacientov) bolo dokázané značné zlepšenie mediánu do progresie MM u pts liečených s bortezomibom (7 mesiacov vs. 4,9 mesiaca) v porovnaní s dexametazónom. Liek má jasný toxický profil s predvídateľným výskytom nežiaducich účinkov. Kvôli krátkodobosti podávania lieku nie sú známe tzv. neskoré komplikácie liečby.

Medzi najčastejšie vedľajšie účinky lieku patria trombocytopenia (35 %), leukopénia (19 %), periférna neuropatia (36 %), únava (6 %) a spektrum vedľajších toxicít ako sú nevoľnosť, zvracanie a hnačky (7,6 %). Vhodné profylaktické opatrenia používané v rade centier redukovujú výskyt nežiaducich účinkov.

Doteraz nie je známy optimálny kombinovaný režim s bortezomibom v liečbe relapsu. Najčastejšia je kombinácia s kortikoidmi (aditívny alebo synergický účinok), thalidomidom a antracyklínmi. Efekt liečby bortezomibom (1,3 mg/m²) možno očakávať v porovnaní s konvenčnou terapiou už po 2. cykle 21-dňovej liečby (aplikácii i.v. v dňoch 1, 4, 8 a 11, s 10-dňovou pauzou), lebo medián do odpovede na liečbu je 38 dní. Maximálny odporúčený počet cyklov je 8, alebo 2 cykly navyše po dosiahnutí kompletnej remisie ochorenia. Vzhľadom k ekonomickej náročnosti liečby, správna indikácia je prísne sledovaná a jeho použitie sa odporúča v centrách s vysokou frekvenciou chorých a veľkými skúsenosťami s liečbou MM. Bortezomib (Velcade) je indikovaný v liečbe relapsu u chorých s MM. V liečbe novodiagnostikovaného ochorenia musia dokázať jeho účinnosť práve prebiehajúce klinické randomizované štúdie.

Literatúra

- Adam Z, Gregora E, Hájek R. Diagnostika a liečba mnohopočetného myelómu. Hematológia a transfúzie dnes, 2003 (Suppl 1), s. 3–33.
- Kyle RA, Rajkumar SU. Multiple myeloma. N. Engl J Med 351, 2004, 1860–1873.
- Durie BGM. Multiple myeloma: Concise review of the disease and treatment options. International myeloma foundation, North Hollywood, 2004, p. 17–64.
- Hájek R, Ščudla V, Schützová M, et al. Results of the CMG using autologous transplantation or autologous retransplantation. Haematologica, 2005, 90 (Suppl 1), p. 143–146.
- Dimopoulos M, Berenson J, Shirina N, Chen YM. Survival in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid: Stratification by baseline bone alkaline phosphatase levels. Journal of Clinical Oncology, 24, 2006, p. 7505–7506.
- Yakoub – Agha I, Attal M, Dumontier CH, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: A study of 83 patients – report of the intergroupe francophone du myelome (IFM). The Hematology Journal 3, 2002, p. 185–192.
- Ghobrial IM, Rajkumar SU. Management of Thalidomide toxicity. The Journal of Supportive Oncology, 1, 2003, 3, p. 1–12.
- Bruno B, Giaccone L, Rotta M, Anderson E. Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: From bench to bedside. Br. J. Haematol., 129, 2006, p. 755–762.
- Adams J. The proteasome: A suitable antineoplastic target. Nature, 4, 2004, p. 349–360.
- Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. Blood, 100, 2002, 9, p. 3063–3067.
- Barlett J, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. Nature, 4, 2004, p. 1–9.
- Tóthová E, Kaňková A. Bortezomib (Velcade): Prvý inhibítor proteazómu v liečbe chorých s mnohopočetným myelómom. Slovenský lekár, 16 (30), 2006, č. 5–6, s. 160–161.
- Ludwig H, Drach JM, Tóthová E, et al. Thalidomide – Dexamethasone vs Melphalan – Prednisone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma. Haematologica, 90, 2005 (Supplement 3), s. 399.
- Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib continues to demonstrate superior efficacy compared with high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: Updates results of the APEX trial. NEJM, 352, 2005, s. 2487.

Základné opatrenia a podporná liečba

MM je komplexné postihnutie organizmu. Optimálna podporná liečba je dôležitou súčasťou celého liečebného plánu. Najrizikovejší je práve predtransplantačný režim. Infekčné a trombotické komplikácie sú aj najčastejšou príčinou úmrtia práve v predtransplantačnom období. Rovnako podstatné ako zvolenie správnej liečebnej stratégie je zabezpečiť pacientom kvalitnú profylaxiu nízkomolekulovým heparínom, ako aj liečiť sprievodné infekčné komplikácie. Anémii má v dobe stanovenia diagnózy MM $\frac{2}{3}$ chorých. U väčšiny chorých je anémia spôsobená tak samotnou chorobou (ACD), ako aj jej liečbou. Pravidelná aplikácia erytropoetínu zvýšila u pacientov s MM koncentráciu hemoglobínu a významne zlepšila kvalitu ich života. V úvode liečby, najmä ak je anémia výrazná, treba aplikovať transfúzie erytrocytov. Všeobecné aspekty komplikácií a ich možnosti ovplyvnenia sú v tabuľke 3.

Záver

Od úspešnej liečby MM sa v budúcnosti očakáva ovplyvnenie viacerých cieľov súčasne (myelómové bunky, mikroprostredie a väzba myelómovej bunky k stróme).

Nové klinické štúdie budú definovať optimálne kombinácie liekov, ako aj ich dávkovanie s cieľom lepšieho efektu terapie mnohopočetného myelómu, ako aj zníženia vedľajších účinkov aplikovaných liekov.

prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.

Klinika hematológie a onkohematológie
LF UPJŠ a FN L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: etothova@post.sk