

# Liečba mnohopočetného myelómu

MUDr. Emília Flochová, PhD., MUDr. Lucia Stančiaková

Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova Lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Martin

Nové liečebné možnosti v poslednom desaťročí podstatne zlepšili celkové prežívanie pacientov s mnohopočetným myelómom (MM), medián prežívania sa približne zdvojnásobil zo 4 na 8 rokov. Významné zlepšenie je spôsobené zavedením nových efektívnych liekov (proteazómový inhibítor – bortezomib a imunomodulačné látky – lenalidomid, talidomid) aj do prvej línie liečby mnohopočetného myelómu u pacientov vhodných aj nevhodných na autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek. Tieto látky významne zvýšili počet kompletných remisíí, čas do progresie a predĺžili čas prežívania. Hĺbka odpovede je jedným z najdôležitejších prognostických znakov pri MM a dosiahnutie hlbokoj odpovede predstavuje liečebný cieľ u väčšiny pacientov. Pri relapse/refraktérnom ochorení výber liečby závisí od výsledku predchádzajúcej liečby, toxicity asociovanej s ňou, prognostických faktorov a definovaného cieľa, ktorý chceme dosiahnuť. Je možné použiť rozličné kombinácie liekov, pričom zvyčajne zaraďujeme lieky, ktoré pacient nedostával v prvej línii.

**Kľúčové slová:** mnohopočetný myelóm, indukčná liečba, relabujúci/rezistentný myelóm

## Treatment of multiple myeloma

Novel treatment possibilities developed in the last decade significantly improved the survival of the patients with multiple myeloma (MM) in general - median of the survival has approximately redoubled from 4 to 8 years. Significant improvement is caused by the implementation of the new effective drugs (proteasome inhibitor - bortezomib and immunomodulatory drugs – lenalidomide, thalidomide) also in the first line of the treatment of the MM in patients eligible or not eligible for the autologous peripheral stem cell transplantation. These drugs markedly increased the number of the complete remissions, progression-free survival and prolonged the survival time. The mode of the reaction is one of the most important prognostic parameters in MM and the achievement of the maximal reaction represents the treatment goal in the most of the patients. In the case of relapse/refractory disease the treatment choice depends on the outcome of the previous treatment, its associated toxicity, prognostic factors and defined aim, that we would like to achieve. Nowadays, it is possible to use various combinations of the drugs. In these situations we usually use the drugs which were not used in the first line of the treatment.

**Key words:** multiple myeloma, induction treatment, relapsed/resistant myeloma

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(5): 286–290

## Úvod

Hlbšie pochopenie zložitej biológie a heterogenity mnohopočetného myelómu (MM) viedlo v poslednej dekáde k zavedeniu úplne nových liekov s rozdielnym mechanizmom účinku zasahujúcim nielen do bunkových mechanizmov, ale aj do interakcií nádorových buniek s mikroprostredím kostnej drene a imunitných mechanizmov pacienta.

Stále platí, že zistenie ochorenia neznamená automaticky aj začatie liečby, liečime len symptomatický MM a liečba smoldering myelómu a monoklonovej gamapatie nejasného významu (MGUS) je realizovaná len v rámci klinických štúdií (1, 2).

Výber indukčnej liečby má zásadný vplyv na priebeh ochorenia aj v jeho neskorších fázach, a preto je dôležité zhodnotenie celkového výkonnostného stavu pacienta s posúdením komorbidít a rozhodnutie o vhodnosti podania vysokodávkovanej chemoterapie s následnou autológnu transplantáciou krvotvorných buniek (ASCT), ktorá zostáva aj napriek pokrokom v liečbe štandardným terapeutickým postupom u mladších pacientov s MM (približne do 65 – 70 rokov). V indukcii u pacientov vhodných aj nevhodných na ASCT používame kombinovanú

liečbu (chemoterapia so zaradením nových efektívnych liekov (proteazómový inhibítor, PI – bortezomib a imunomodulačné látky, IMiDs – lenalidomid, talidomid). Hĺbka odpovede je jedným z najdôležitejších prognostických znakov pri MM a dosiahnutie hlbokoj odpovede predstavuje liečebný cieľ u väčšiny pacientov (3, 4).

Postindukčné stratégie liečby – konsolidácia s následnou udržiavacou liečbou majú za cieľ prehĺbenie dosiahnutej odpovede a predĺženie jej trvania. Konsolidačná liečba zahŕňa dva až štyri cykly podobnej indukčnej liečbe, od udržiavacej liečby, ktorá je dlhodobá a kontinuálna, sa očakáva dobrá tolerancia a nízka toxicita.

Napriek pokrokom v liečbe väčšina pacientov po určitom čase relabuje, cieľom liečby v relapse je odstránenie symptómov a prevencia orgánového postihnutia. Výber liečebnej stratégie v relapse/refraktérnom (RR) ochorení je zložitejší ako v indukcii a zohľadňuje viacero faktorov zo strany ochorenia, ale aj samotného pacienta.

V súčasnosti sme svedkami výrazného pokroku v liečbe MM, pretože počet efektívnych liekov sa rozširuje o novú generáciu inhibítorov proteazómu (carfilzomib, ixazomib, marizomib, oprozomib), imunomodulačných liekov (pomalidomid), histondeacetylázových inhibíto-

rov (panobinostat), ale aj celkom novej skupiny liekov v oblasti MM, a to monoklonových protilátok (anti CD38: daratumumab, isatuximab, antiSLAMF: elotuzumab) pôsobiacich nielen proti samotnej nádorovej bunke, ale aj proti mikroprostrediu kostnej drene. Napriek tomu je nevyhnutné hľadanie nových terapeutických možností a ich kombinácií, od ktorých očakávame aj definitívne vyliečenie ochorenia.

## Prvá línia liečby u pacientov vhodných na autológnu transplantáciu krvotvorných buniek

Vhodnosť pacienta na ASCT sa posudzuje na základe veku (zvyčajne do 65 – 70 rokov), dôležitejšie ako kalendárny vek je však posúdenie biologického veku, celkového stavu s posúdením orgánových funkcií a komorbidít. V poslednej dekáde boli do liečby novodiagnostikovaných pacientov zavedené nové lieky – bortezomib, tamidomid a lenalidomid do 1. línie liečby. Tieto lieky zvýšili počet kompletných remisíí, predĺžil sa čas do progresie, ale aj celkové prežívanie. Štandardom u týchto pacientov zostáva po skončení indukčnej liečby vysokodávkovaná chemoterapia (HDT) s ná-

slednou ASCT. Optimálnou stratégiou by mala byť indukčná liečba s použitím nových liekov, vysokodávkovaná chemoterapia (HDT) s následnou ASCT, konsolidácia a udržiavacia liečba, pri ktorej sa dosahuje 5-ročné prežívanie u 80 % pacientov (5) (obrázok 1).

Od ideálneho indukčného režimu pred HDT/ASCT očakávame rýchlu a účinnú redukciu nádorovej masy, dobrú toleranciu a zachovanie normálneho počtu hematopoetických buniek. Pridanie 3. lieku k bortezomibu a dexametazónu (talidomid – VTD, doxorubicín PAD, cyklofosfamid VCD, lenalidomid RVD) potvrdilo superioritu oproti dvojkombinácii pred ASCT, a preto sú tieto v súčasnosti odporúčané ako indukčné režimy u mladších pacientov pred ASCT.

Pri použití trojkombinácie sa počet celkových odpovedí zvýšil na 80 – 90 %, CR a VGPR 35 – 60 %, medián ochorenia bez progresie (PFS) 36 mesiacov, dvojočné prežívanie 90 – 93 % a 4-ročné prežívanie 70 – 80 %. Výhodou uvedenej indukčnej liečby je rýchla odpoveď v priebehu prvých dvoch cyklov, rýchla úprava renálnych parametrov u pacientov s iniciálne prítomnou závažnou nefropatiou, uspokojivá tolerancia a možnosť ambulantného podávania. Zatiaľ sa nepotvrdilo, že štvorkombinácia zlepšila liečebné výsledky, toxicita sa zvýšila.

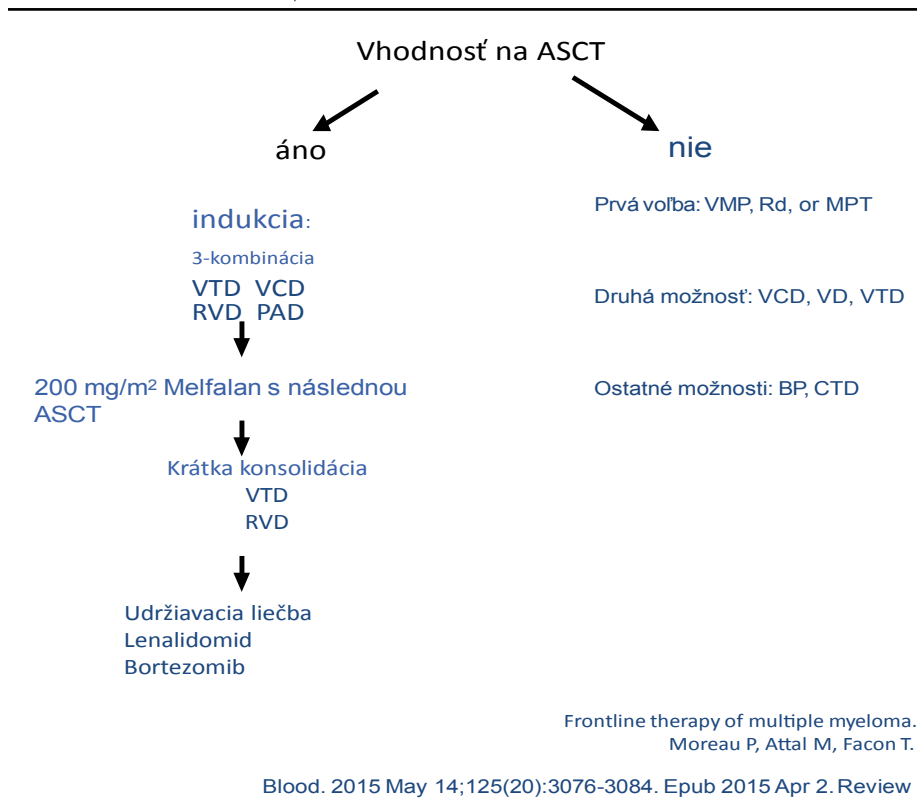
Existuje však veľmi málo priamych porovnaní jednotlivých odporúčaných indukčných režimov. Prvá prospektívna randomizovaná štúdia porovnávajúca režim VTD verzus VCD (IFM 2013-04, publikovaná na ASH 2015) potvrdila signifikantne vyššie percento veľmi dobrej parciálnej remisie (VGPR) aj parciálnej remisie (PR) pri použití režimu VTD oproti VCD. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie VGPR po štyroch cykloch liečby (60 % VTD verzus 45 % VCD). Lepšia účinnosť je pripisovaná synergetickej aktivite inhibítora proteazómu s imunomodulačnou látkou. Hematologická toxicita bola vyššia v ramene VCD, periférna neuropatia vyššia v ramene s VTD (6, 7, 8).

Porovnanie indukčných režimov u pacienta vhodného na ASCT je uvedené v tabuľke 1.

Výsledky randomizovaných štúdií potvrdili, že dosiahnutie kvalitnej odpovede indukčnej terapie je prognostickým faktorom predĺženého času do progresie (PFS) po ASCT. Štandardný predtransplantačný režim sa nemení, stále zostáva melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>. Tandemová ASCT je indikovaná len v prípade, ak pacient nedosiahol aspoň VGPR (9, 10).

Posttransplantačná liečba – konsolidácia a udržiavacia liečba má za cieľ prehĺbenie odpovede (MRD negativita – minimal residual disease) a predĺženie trvania odpovede liečby.

**Obrázok 1.** Indukčná liečba u pacientov s MM



**Tabuľka 1.** Porovnanie odporúčaných indukčných režimov pred ASCT

|                                    | Režim     | n   | ORR (%) | VGPR (%) | CR (%) |
|------------------------------------|-----------|-----|---------|----------|--------|
| IFM 2005-01 <sup>1</sup>           | VADx4     | 242 | 63      | 15       | 1      |
|                                    | VDx4      | 240 | 78      | 38       | 6      |
| GIMEMA MM-B02005 <sup>2</sup>      | VTDx3     | 236 | 93      | 62       | 19     |
|                                    | TDx3      | 238 | 79      | 28       | 5      |
| PETHEMA GEM05MEN0 S65 <sup>3</sup> | TDx6      | 127 | 62      | 29       | 14     |
|                                    | VTDx6     | 130 | 85      | 60       | 35     |
| IFM 2007-02 <sup>4</sup>           | VDx4      | 99  | 81      | 36       | 12     |
|                                    | VTDx4     | 100 | 88      | 49       | 13     |
| HOVON65/GMMGH4 <sup>5</sup>        | VADx3-CAD | 414 | 54      | 14       | 2      |
|                                    | PADx3-CAD | 413 | 78      | 42       | 7      |
| Fáza 2-KTd <sup>6</sup>            | CTD       | 91  | 90      | 68       | 25     |
| Fáza 2-RVD <sup>7</sup>            | RVD       | 66  | 100     | 67       | 39     |
| Fáza 2-KRd <sup>8</sup>            | CRD       | 53  | 98      | 81       | 62     |
| EVOLUTION <sup>9</sup>             | CyVD      | 33  | 75      | 41       | 22     |
|                                    | RVD       | 42  | 85      | 51       | 24     |
|                                    | VDCyR     | 48  | 88      | 58       | 25     |

1. Harousseau JL et al. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4621-4629. 2. Cavo M. et al. *Lancet* 2010;376(9758):2075-2085. 3. Rosiñol L et al. *Blood* 2012;120(8):1589-1596. 4. Moreau P. et al. *Blood* 2011;118(22):5752-5758. 5. Sonneveld P et al. *J Clin Oncol* 2012;30(24): 2946-2955. 6. Sonneveld P et al. *Blood* 2015;125(3):449-456. 7. Richardson PG et al. *Blood* 2010;116(5):679-686. 8. Jakubowiak AJ et al. *Blood* 2012;120(9):1801-1809. 9. Kumar S et al. *Blood* 2012;119(19):4375-4382.

Konsolidačná liečba spočíva v podaní dvoch až štyroch cyklov liečby podobných ako v indukčnej liečbe, udržiavacia liečba je dlhodobé podávanie netoxikkej, efektívnej, dobre tolerovateľnej liečby. V udržiavacej liečbe sa odporúčajú talidomid a lenalidomid, predlžujú obdobie bez progresie (PFS) a možno aj celkové prežívanie (OS), lenalidomid vhodnejší – menej nežiaducich účinkov (11), bortezomib je efektívny u pacientov s del17p (ak sa podá pred ASCT aj po nej) (12).

**Prvá línia u pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu krvotvorných buniek**

MM je ochorenie prevažne staršieho veku, a preto takmer dve tretiny pacientov vyžadujúci na vysokodávkovanú chemoterapiu s ASCT, či už z hľadiska veku alebo komorbidít. Cieľom indukčnej liečby v tejto skupine pacientov je čo najdlhšie prežívanie so zachovanou dobrou kvalitou života.

**Tabuľka 2.** Porovnanie indukčných režimov u pacientov nevhodných na ASCT

| Štúdia                   | Režim                                 | n    | Najlepšia odpoveď | PFS (mes)   | OS (mes)      |
|--------------------------|---------------------------------------|------|-------------------|-------------|---------------|
| MPT metaanalýza          | MPT 8-krát, 12-krát do relapsu        | 1685 | VGPR: 25 %        | 20,3        | 39,3          |
| MPT (FIRST trial)        | MPT 12-krát                           | 547  | KR: 9,3 %         | 21,2        | 4-r. OS: 51 % |
| CTD                      | CTDx 9                                | 426  | KR: 13 %          | 13          | 33,2          |
| VMP (VISTA)              | VMPx 9                                | 344  | KR: 30 %          | 21,7        | 56,4          |
| MPR-R                    | MPRx 9 + R do progresie               | 152  | KR: 9,9 %         | 34          | 4-r. OS: 59 % |
| Rd kontin. (FIRST trial) | Rd do progresie                       | 535  | KR: 15,1 %        | 25,5        | 4-r. OS: 59 % |
| BP                       | BP do maxim. Odpovede alebo progresie | 68   | KR: 32 %          | TTF: 14 mes | 32 mes        |

– Štandard: VMP 9-12 cyklov, (MPT), Rd ako kontinuálna liečba  
 – Zlepšenie OS u starších pacientov z 30 na 60 mesiacov  
 – Nutné posúdenie výkonnostného stavu (vek, komorbidity) – nové stratégie pre frail pacientov a s high risk genetikou (prežívanie len 11 mesiacov)

Pri rozhodovaní je nutné vziať do úvahy viaceré faktory, pretože ide o výrazne heterogénnu skupinu chorých: biologický vek pacienta, komorbidity (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, obličkové ochorenia), funkčné postihnutie jednotlivých orgánov a optimálnu podpornú liečbu.

Melfalan a prednizón (MP) boli dlhé obdobie štandardom v liečbe týchto pacientov, parciálnu remisu (PR) dosiahlo len 40 – 60 % pacientov, menej ako 5 % dosiahlo kompletnú remisu (CR). Súčasným štandardom liečby je kombinácia melfalanu s prednizónom a bortezomibom (VMP), superioritu tohto režimu potvrdila štúdia fázy 3 VISTA, ktorá porovnávala režim VMP (bortezomib, melfalan, prednizón) verzus MP – čas do progresie (24 verzus 16,6 mesiaca), medián celkového prežívania sa predlžil o 13,3 mesiaca (medián OS 56,4 vs. 43,1 mesiaca) (13).

Do klinickej praxe v indukčnej liečbe u starších pacientov sa dostávajú aj imunomodulačné látky – lenalidomid v kombinácii s nízkodávkovaným dexametazónom (v prípade pacientov s prítomnou periférnou neuropatiou), s perspektívou pridania proteazómových inhibítorov novej generácie. Táto kombinácia je efektívna a tolerovateľná aj u pacientov nad 75 rokov (14).

Šesť randomizovaných štúdií porovnávalo kombináciu MP verzus MP a pridanie talidomidu. Metaanalýza potvrdila, že pridanie talidomidu je spojené so signifikantným zvýšením PFS (benefit 5,4 mesiaca) ale aj predĺžením celkového prežívania (benefit 6,6 mesiaca) (15).

Ďalšou liečebnou možnosťou pre pacientov nevhodných na ASCT, u ktorých je periférna neuropatia, a preto nie sú vhodní na bortezomib a talidomid, je bendamustín v kombinácii s prednizónom. Vyšší počet kompletných remisí oproti ramenu MP bol potvrdený randomizovanou štúdiou (CR 32 vs. 13 %), benefit času do zlyhania liečby (14 mesiacov verzus 10 mesiacov).

Prehľad odporúčaných indukčných režimov pre pacientov nevhodných na ASCT je uvedený v tabuľke 2.

### Liečba relapsu a refraktérneho ochorenia

Napriek významnému pokroku v predĺžení prežívania MM zostáva aj v súčasnosti nevyliciteľným ochorením a väčšina pacientov relabuje. Cieľom liečby v relapse je odstránenie symptómov a prevencia orgánového postihnutia. Druhá a ďalšie remisie sa skracujú, pretože sa v každom relapse selektujú agresívnejšie klony vedúce k refraktérnosti ochorenia (16).

Relaps je definovaný ako zhoršenie ochorenia po predchádzajúcej odpovedi na základe laboratórnych a rádiologických kritérií, relabovaný/refraktérny MM (RRMM) je definovaný ako ochorenie neodpovedajúce na liečbu alebo progredujúci do 60 dní po predchádzajúcej terapii u tých pacientov, ktorí dosiahli aspoň minimálnu odpoveď (17).

Výber optimálnej liečebnej stratégie závisí od viacerých faktorov a je nutné posúdenie rizika a variability ochorenia (z hľadiska samotného myelómu ako aj zo strany pacienta).

**Faktory choroby:** približne 20 % pacientov má vysokorizikové ochorenie s nepriaznivými cytogenetickými znakmi – high risk MM-t(4;14), del 17p, t(14;16) Add 1q, vysokorizikový génový expresný profil, ISS 3, včasný relaps alebo plazmocelulárnu leukémiu – títo pacienti vyžadujú okamžitú liečbu s kombinovanými režimami so zaradením nových liekov (kombinácie s bortezomibom (PAD) boli spojené so zlepšením PFS a OS, Len/Dex – neprekonal zlú prognózu, sľubná kombinácia pomalidomid + PI + dexametazón (DXM), aj carfilzomib + Len + DXM (18).

**Faktory liečby:** druh a tolerabilita predchádzajúcej liečby, toxicita (myelosupresia, neuropatia, trombóza) hĺbka a trvanie odpovede, refraktérnosť na liečbu

**Faktory pacienta:** vek, performance status, obličkové poškodenie, hepatálne poškodenie, komorbidity, preexistujúca neuropatia)

Odporúča sa trojkombinácia liekov: cytotastikum, glukokortikoid, nový liek – PI alebo IMiD, ktorý nebol použitý v 1. línii. Kombinovaná liečba je efektívnejšia, pretože v kombinácii sa používajú lieky s rôznym mechanizmom účinku, čím sú schopné prekonať liekovú rezistenciu, ako aj tmiť klonovú expanziu.

V prípade, ak interval od predchádzajúcej liečby je kratší ako 6 (12) mesiacov, neodporúča sa opakovať indukčný režim. Vo všeobecnosti opakovanú liečbu je možné podať v prípade, že ňou bola dosiahnutá minimálne parciálna odpoveď a minimálne trvanie odpovede bolo 6 mesiacov. Klinické štúdie a retrospektívne analýzy ukázali, že opakovaná liečba bortezomibom je efektívna a nemá kumulatívnu toxicitu (19). Opakovaná liečba lenalidomidom viedla k odpovedi u 44 % pacientov s relapsom ochorenia (20).

Existuje viaceré odporúčania na liečbu relapsu ochorenia, na obrázku 2 sú uvedené odporúčania EMN-European Myeloma Network.

### Liečené režimy založené na báze inhibítora proteazómu

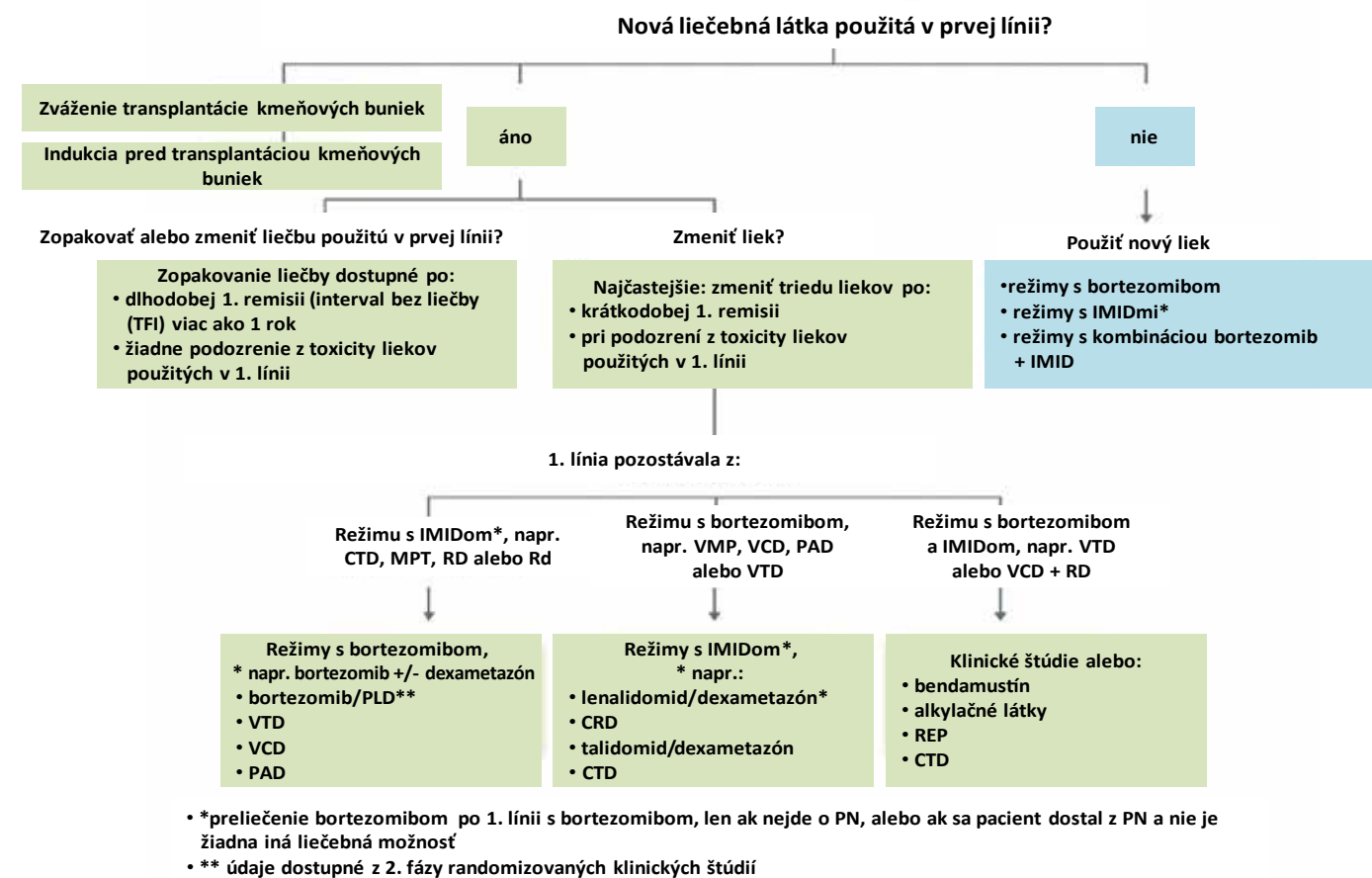
**Bortezomib** je prvogeneračný reverzibilný inhibítor proteazómu, ktorý je účinný aj v RR MM (celkové liečebné odpovede – ORR v monoterapii 27 %, v kombinácii ORR 55 – 87 %. Preferujeme ho u pacientov s obličkovým poškodením (21, 22), je rutinne aplikovaný podkožne a u starších pacientov v schéme 1-krát týždenne. Použitie v kombinovaných režimoch (VD – bortezomib/dexametazón, VCyD – bortezomib/cyklofosamid/dexametazón, VRD – bortezomib/lenalidomid/dexametazón, V-pegDOX – bortezomib/lipozomal doxorubicín, VTD – bortezomib/talidomid/dexametazón) dosahuje dobré liečebné odpovede aj v relapse ochorenia – ORR 56 – 87 %, CR 6 – 46 %, VGPR 34 – 55 %) (23).

Carfilzomib je druhogeneračný inhibítor proteazómu, ktorý spôsobuje ireverzibilnú inhibíciu proteazómu, v kombinácii s LEN + dexametazón je indikovaný u pacientov s RR MM, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, je efektívny aj u bortezomib refraktérnych pacientov, jeho benefitom je znížená incidencia polyneuropatií oproti bortezomibu.

### Liečebné režimy na báze imunomodulačných látok

**Lenalidomid** je účinný aj v relapse ochorenia a pridanie dexametazónu zvyšuje odpovede nad 30 %. V štúdiu MM009 a MM010 boli pacienti liečení revlimidom a dexametazónom (RD) do

**Obrázok 2.** Postupy na rozhodovanie o liečbe u pacientov s relapsom/refraktérnym MM podľa European Myeloma Network. (podľa: Sonneveld P, Annemiek Broijl, HAematologica, April 2016 101:396-406)



progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, pričom výsledky ukázali signifikantné predĺženie celkových odpovedí (ORR oproti samotnému dexametazónu (60,2 % vs. 24 %), tieto odpovede sa premietli aj do celkového prežívania (24). U pacientov so suboptimálnou odpoveďou je indikované pridanie cyklofosfamidu (25). Lenalidomid má synergický antimyelómový efekt s bortezumibom, a preto táto kombinácia (lenalidomid, bortezumib, dexametazón) je vysokoúčinná v liečbe relapsu a môže prekonať liekovú rezistenciu u predliečených pacientov (25). Odporúča sa plné dávkovanie (25 mg) v kombinácii RD (počas 8 – 12 mesiacov) a pokračovanie malými dávkami až do progresie ochorenia.

**Pomalidomid**

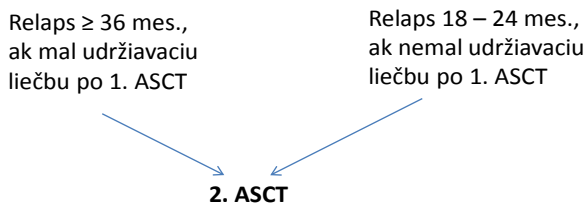
Pomalidomid je indikovaný v monoterapii alebo kombinácii s dexametazónom u pacientov, ktorí dostali aspoň dve predchádzajúce línie liečby obsahujúce lenalidomid a bortezumib a majú preukázanú progresiu ochorenia počas liečby alebo do 60 dní od ukončenia liečby. Pomalidomid preukázal 33 % celkových odpovedí a medián trvania odpovede 8 mesiacov u ťažko predliečených pacientov (26). Podáva sa do progresie ochorenia.

**Obrázok 3.** Odporúčania na 2. ASCT

**Odporúčanie SCT**

u vhodných pacientov má byť zvážená vysokodávkovaná chemoterapia (HD-CHT)+ 2. ASCT pri relapse alebo progresii

- **Relaps < 12 mes. po 1. ASCT:** nová 3-kombinácia (CRD, CPD, RVD) → **alogénna transplantácia kmeňových buniek (allo-SCT)** (experimentálna voľba v klinických štúdiách u pacientov s „vysokorizikovým“ ochorením a nepriaznivým karyotypom)
- **Relaps > 12 mes. po 1. ASCT:** VD, LD, V+pegDOX, RVD, VTD, CFZ, CRD, VCD, RCD, Pd, Td



**European Myeloma Network: 2. ASCT, ak pacient mal odpoveď po 1. ASCT a dosiahol aspoň 2 roky PFS**

Nooka A et al; Blood 2015;125(20): 3085-3099. Pieter Sonneveld, and Annemiek Broijl Haematologica 2016;101:396-406

**Druhú ASCT v relapse** je potrebné zvážiť u pacientov, ktorí odpovedali na predchádzajúcu vysokodávkovanú terapiu a trvanie odpovede bolo 24 mesiacov (27). Odporúčania na druhú ASCT sú uvedené na obrázku 3.

**Alogénna transplantácia** stále nepredstavuje štandardný postup, treba ju zvažovať v prípade včasného relapsu po ASCT u mladších pacientov s vysokorizikovým MM alebo v rámci klinických štúdií.

Neoddeliteľnou a dôležitou súčasťou liečby MM je podporná liečba (liečba kostnej choroby, prevencia infekcií, erytropoetín, nízkodávkovaná lokálna rádioterapia na kostné lézie, profylaxia tromboembolickej choroby, liečba polyneuropatie). Odporúčania sú podrobne definované IMWG (International Myeloma Working Group) (2).

V súčasnosti sme svedkami výrazného pokroku v liečbe MM, pretože počet efektívnych liekov sa rozširuje o novú generáciu inhibítorov proteazómu (carfilzomib, ixazomib, marizomib, oprozomib) (28), imunomodulačných liekov (pomalidomid), histonedeacetylázových inhibítorov (panobinostat) (29), ale aj celkom novej skupiny liekov v oblasti MM, a to monoklonových protilátok (anti CD38: daratumumab, isatuximab, antiSLAMF: elotuzumab) pôsobiacich nielen proti samotnej nádorovej bunke, ale aj proti mikroprostrediu kostnej drene (30, 31).

## Záver

Mnohopočetný myelóm je heterogénne ochorenie s rozdielnym klinickým priebehom od indolentného až po vysokoagresívny. Výber optimálnej liečebnej stratégie preto vychádza z dôsledného posúdenia stavu ochorenia aj pacienta. U mladších chorých v dobrom výkonnostnom stave preferujeme kombinovanú indukčnú terapiu na báze nových liekov s následnou ASCT, u starších pacientov používame v indukcii taktiež nové lieky, pretože tieto sú schopné navodiť hlbokú a dlhotrvajúcu odpoveď. Práve hĺbka odpovede s dosiahnutím MRD negatívy predstavuje liečebný cieľ u mladších pacientov a má zásadný vplyv na priebeh ochorenia. Konsolidačná a udržiavacia liečba by sa mala stať súčasťou optimálnej liečebnej stratégie aj v našich podmienkach. V súčasnosti do liečby najmä RR MM prichádza veľa inovatívnych vysokoefektívnych liekov a prebiehajúce klinické štúdie určia ich presné postavenie v liečbe MM. Od rozširujúcej sa palety liekov očakávame hádam aj definitívne vyliečenie ochorenia. Problémom však stále zostáva vysoká cena týchto liekov a ich úhrada z verejného zdravotného poistenia.

## Literatúra

1. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–1127.
2. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi133–vi137

3. 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.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: multiple myeloma. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/f\_guidelines.asp#myeloma>. Accessed March 12, 2014;.
5. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076–3082
6. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075–2085.
7. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752–5758.
8. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589–1596.
9. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731–735.
10. Van Rhee, et al. The future of autologous stem cell transplantation in myeloma. *Blood*. 2014;124(3):328–333.
11. 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.
12. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide vs thalidomide vs alfa2b-interferon: final results of a phase 3 PETHEMA/GEM randomized trial. ASH annual meeting abstracts [abstract]. *Blood*. 2012;120(21). Abstract 334.
13. 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.
14. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906–917.
15. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. 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.
16. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, et al. Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(2):473–481.
17. Fernández de Larrea C, Jiménez R, Rosiñol L, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):223–227.

18. Chang H, Trieu Y, Qi X, et al. Impact of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib: Adverse effect of 1q21 gains. *Leuk Res*. 2011;35(1):95–98.
19. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, et al. Effective response with bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma—a multicentre retrospective survey in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13562. doi: 10.4414/sm.w.2012.13562.
20. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(7):1763–1765.
21. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487–2498.
22. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(1):100–106.
23. Berenson JR, Yellin O, Kazameli T, et al. A phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, dexamethasone and lenalidomide for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(7):1675–1680.
24. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147–2152.
25. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;123(10):1461–1469.
26. Gerrie AS, Mikhael JR, Cheng L, et al. D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;161(6):802–810.
27. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):874–885.
28. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525–542.
29. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195–1206.
30. 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. [PubMed]
31. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. A Phase 2 Study of Elotuzumab (Elo) in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone (Ld) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): Updated Results. *Blood*. 2012;120(21):202 abstr.

## MUDr. Emília Flochová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziologie  
JLFUK a UNM Martin  
Kollárova 2, 03650 Martin  
flochova@unm.sk