

Monoklonové protilátky v liečbe mnohopočetného myelómu

MUDr. Adriana Kafková, PhD.¹, prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.^{2,3}

¹NZZ Hemko, s. r. o., hematologická a onkohematologická ambulancia, Košice

²Ústav lekárskej a klinickej biofyziky LF UPJŠ, Košice

³Klinika hematooonkologie FNO a LFO, Ostrava

Napriek pokrokom v liečbe mnohopočetného myelómu (MM) ostáva toto malígne klonálne ochorenie plazmatických buniek naďalej nevyliciteľné a v prípade refraktérneho ochorenia sa pacienti s MM dožívajú v priemere menej ako jeden rok. Preto napriek účinnosti inhibítorov proteazómu a imunomodulačných liekov, ktoré významne predĺžili prežívanie pacientov s MM, bola potreba rozšírenia liečebného armamentária o nové skupiny liekov, ktoré by mohli z mnohopočetného myelómu urobiť potenciálne kurabilné ochorenie. V súčasnosti sa terapeutické možnosti liečby mnohopočetného myelómu na základe úspešnosti klinických skúšaní (KS) rozširujú nielen o novogeneračné inhibítory proteazómu, ale aj o skupinu inhibítorov histónovej deacetylázy a skupinu monoklonových protilátok (MoAb). K úspechu zavedenia prvých monoklonových protilátok do bežnej klinickej praxe prispeli technologické pokroky a podrobné skúmanie patofyziológie MM, ktoré bolo nevyhnutné vzhľadom na komplexnú a heterogénnu povahu ochorenia. V danej práci sa pokúsime o prehľad cielenej liečby MM v kontexte výsledkov kľúčových KS, ako aj o stručný prehľad nových MoAb a ich kombinácií v liečbe MM. **Materiál a metódy:** Selektívne prehľadávanie vhodných publikácií a odporučených terapeutických postupov databázy PubMed z rokov 2005 – 2016. Na aktuálne prehľadávanie sme použili termín „mnohopočetný myelóm a monoklonové protilátky“.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, monoklonové protilátky

Monoclonal antibodies in treatment of multiple myeloma

Despite the advances in treatment, multiple myeloma (MM) remains mostly incurable disease and patients refractory to therapy survival in average less than a year. The proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs significantly improved survival, but new therapeutic challenge can be met to believe that multiple myeloma is a fundamentally curable disease. This has driven the development of new therapies including not only next-generation proteasome inhibitors, but including also histone deacetylase inhibitors and a number of MoAb function as anticancer agents. In the past decade, technological advancements and an evolving understanding of the pathophysiology of complex and heterogeneous nature of MM have permitted the identification of target antigens and the development of a number of novel MoAb that are demonstrating clinically meaningful efficacy. In this review, we evaluate the promise of targeted therapy for MM in light of the key clinical data, focusing on the exciting recent developments in MoAb-based therapy for this disease. **Methods:** We selectively searched the PubMed database for pertinent articles and guidelines from the years 2005-2016. We used the search term „multiple myeloma and monoclonal antibodies“.

Key words: multiple myeloma, monoclonal antibodies

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(5): 280–284

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM), ktorý je definovaný klonálnou expanziou malígnych plazmatických buniek, je v poradí druhá najčastejšia hematologická malignita (1). Celosvetovo je ročne diagnostikovaných viac ako 114 000 prípadov MM, pričom incidencia nádorov všeobecne vrátane MM sa za posledných 20 rokov vzhľadom na narastajúci vek populácie zvýšila o 45 % (2). Medián celkového prežívania (OS) pacientov s MM je približne 5 – 6 rokov od stanovenia diagnózy, ale významne ho ovplyvňujú rizikové faktory ako nepriaznivá cytogenetika a vek (3). Inhibítory proteazómu (PI) a imunomodulačné látky (IMiDs) významne predĺžili prežívanie pacientov s MM, ale väčšina pacientov naďalej relabuje a u pacientov refraktérnych na PI a IMiDs sa medián OS skraca

na 9 mesiacov. Potreba rozšírenia liečebného armamentária o nové skupiny liekov, ktoré by mohli mať vplyv na ďalšie predlžovanie celkového prežívania pacientov s MM, sa stala kľúčovou predovšetkým pre pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym MM (RRMM), ale zároveň aj pre pacientov, u ktorých je cieľom dosiahnuť čo najhlbšiu a dlhotrvajúcu liečebnú odpoveď (RR) v prvej a skorších líniiach liečby s cieľom urobiť z MM potenciálne kurabilné ochorenie.

V súčasnosti sa terapeutické možnosti liečby mnohopočetného myelómu na základe úspešnosti klinických skúšaní (KS) rozširujú nielen o novogeneračné inhibítory proteazómu, ale aj o skupinu inhibítorov histónovej deacetylázy a skupinu monoklonových protilátok (MoAb) (4). Cielená liečba MM použitím monoklonových protilátok, ktoré zamerajú špecifické antigény

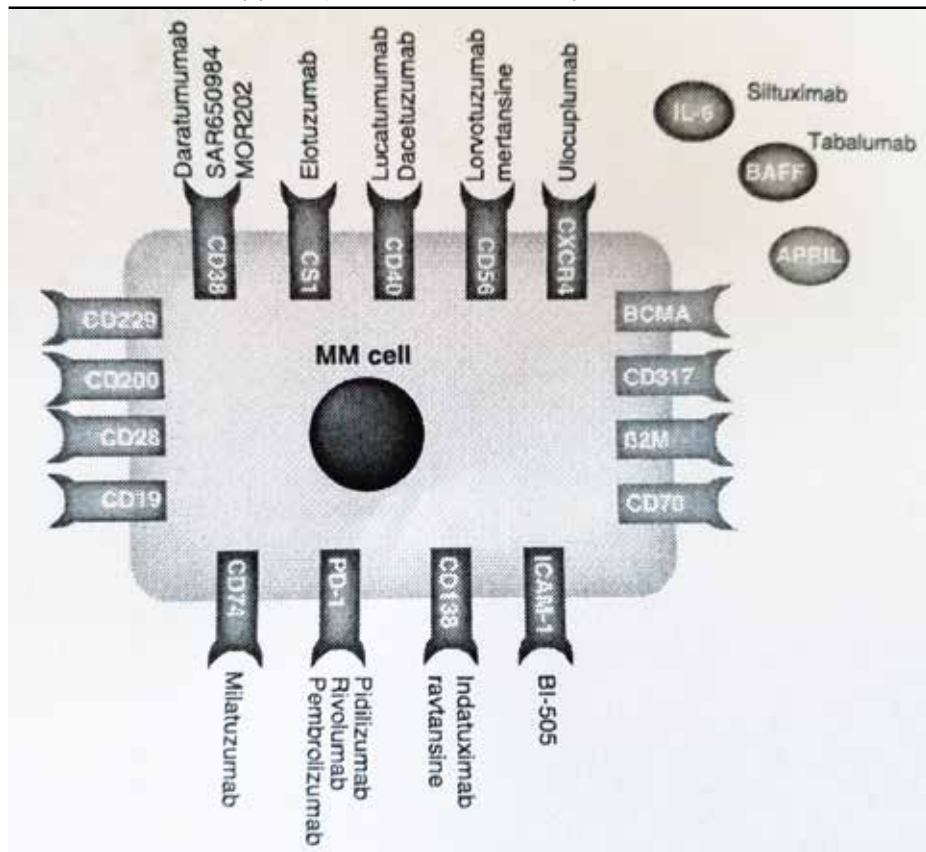
na povrchu myelómových buniek a zabezpečia ich smrť, je slubný terapeutický postup, vďaka ktorému je možné tieto ciele naplniť už aj v bežnej klinickej praxi (5).

Monoklonové protilátky pri MM – všeobecne

V spektre nových liečebných možností MM či už v bežnej klinickej praxi alebo vo vývoji vo fázach klinických skúšaní sú monoklonové protilátky vysokoefektívnou cieľovou liečbou. Ich potenciálnym cieľom sú špecifické antigény na povrchu myelómových buniek (obrázok 1) a mechanizmus účinku zahŕňa všeobecné imunitné reakcie, ktorých výsledkom sú:

- zosilnenie antimyelómovej imunitnej reakcie alebo potlačenie nádorom sprostredkovanej supresie imunitného systému

Obrázok 1. MM bunka a jej mikroprostredie, cieľové molekuly (5)



- deštrukcia cieľových myelómových buniek prostredníctvom imunitného systému cestou ADCC, t. j. od protilátok závislej bunkovej cytotoxicity alebo CDC, t. j. od komplementu závislej cytotoxicity
- blokovanie účinku kľúčových bielkovín zabezpečujúcich prežívanie a funkcie myelómových buniek
- programovaná smrť bunky

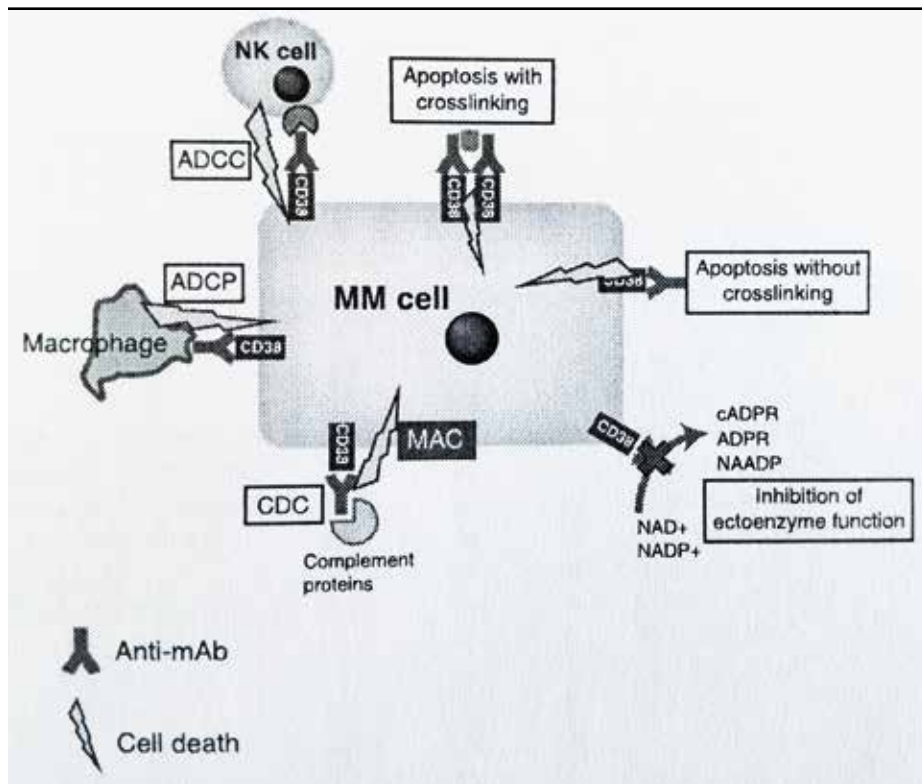
Pri ostatných hematologických malignitách a solídnych nádoroch sú monoklonové protilátky autoritami schválenou liečebnou modalitou už od roku 1997 v počte viac ako 10 druhov MoAb. V roku 1997 to bol rituximab – antiCD20 MoAb, ktorý bol ako prvá monoklonová protilátka schválená na liečbu B-bunkových malignít. Samotný rituximab ani ďalšie MoAb skúšané na potenciálne ciele exprimované na myelómovej bunke (VEGF, CD40, CD56, CD74) neboli pri MM v klinických skúšaníach úspešné (6).

K úspechu výsledkov klinických skúšaní a následne zavedenia prvých monoklonových protilátok do bežnej klinickej praxe prispeli technologické pokroky a podrobné skúmanie patofyziológie MM, ktoré bolo nevyhnutné vzhľadom na komplexnú a heterogénnu povahu ochorenia. Nezanedbateľnou výhodou MoAb je okrem ich účinnosti cestou priamej toxicity na myelómovú bunku aj ich priaznivý bezpečnostný profil v porovnaní so štandardnou liečbou (5, 6).

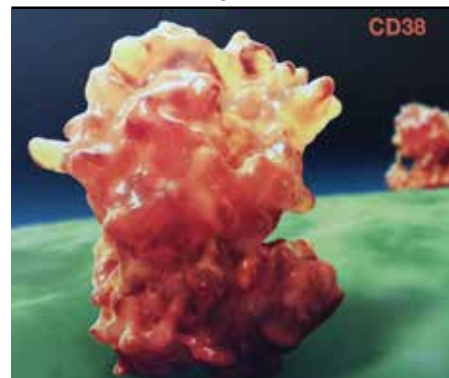
Pri mnohopočetnom myelóme máme k dispozícii dva kľúčové ciele liečby monoklonovými protilátkami, a to antigény (obrázok 2):

- CD2 podtyp 1 (CS1) taktiež známa ako SLAMF7, t. j. signálna molekula aktivácie lymfocytov 7 (signaling lymphocytic activation molecule 7)

Obrázok 3. Mechanizmus účinku CD38 (5)



Obrázok 2. CD38 antigén (9)



- CD 38 antigén, ktoré sú glykoproteíny exprimované rovnomerne na myelómovej bunke v pomerne vysokej denzite.
- CS1 je takmer nedetegovateľný na väčšine zdravých tkanív a hematopoetických kmeňových bunkách, čo z neho robí ideálny a bezpečný terapeutický cieľ pri MM (7). V danej práci sa pokúsime o prehľad cielej liečby MM v kontexte výsledkov kľúčových KS, ako aj o stručný prehľad nových MoAb a ich kombinácií v liečbe MM.

CD38

CD38 je multifunkčný povrchový glykoprotein, jeho dve základné funkcie sú:

- receptor – sprostredkovanie signálov pre aktiváciu proliferčných signálov (viaže ligand CD31 a pôsobí cez intracelulárnu signálnu kaskádu prostredníctvom ZAP-70 a ERK1/2),
- ektoenzým – katalyzuje produkciu nukleotidov (katalyzuje premenu nikotinamid

Tabuľka. Výsledky KS s monoklonovými protilátkami pri MM (5)

Target	Drug	Combination	n (no. evaluable for response)	Median number of prior therapies	Response rates (%) (evaluable patients)			Reference
					≥ PR	VGPR	CR	
CD38	DARA 16 mg/kg	—	20 (20)	4 (2–12) ^a	35	5	10	Lokhorst <i>et al.</i> ²⁹
	DARA 16 mg/kg	—	106 (106)	5 (2–14)	29	9	3	Lonial <i>et al.</i> ³¹
	DARA 2–16 mg/kg	LEN-DEX	45 (43)	2 (1–4) ^a	91	44	14	Plesner <i>et al.</i> ³²
	DARA 16 mg/kg	BORT-DEX	6 (6)	0 (newly diagnosed)	100	50	0	Mateos <i>et al.</i> ³³
	DARA 16 mg/kg	BORT-MEL-PRED	8 (8)	0 (newly diagnosed)	100	50	0	Mateos <i>et al.</i> ³³
	DARA 16 mg/kg	BORT-THAL-DEX	11 (10)	0 (newly diagnosed)	100	20	10	Mateos <i>et al.</i> ³³
	DARA 16 mg/kg	POM-DEX	24 (11)	≥ 2 prior lines ^b	55	9	18	Mateos <i>et al.</i> ³³
	SAR650984 ≥ 10 mg/kg	—	19 (19)	6.5 (2–16) ^c	32	0	16	Martin <i>et al.</i> ⁴¹
	SAR650984 10 mg/kg	LEN-DEX	24 (24)	7 (2–14)/4 (1–9) ^a	63	29	8	Martin <i>et al.</i> ⁴²
	MOR202	± DEX	42 (23)	4 (2–11) ^a	4	4	0	Raab <i>et al.</i> ⁴⁸
CS1	ELO	—	35 (34)	4.5 (2–10)	0	0	0	Zonder <i>et al.</i> ⁵⁷
	ELO	THAL-DEX	40 (40)	3 (1–8)	40	10	8	Mateos <i>et al.</i> ⁶⁰
	ELO	BORT	28 (27)	2 (1–3)	48	NR	7	Jakubowiak <i>et al.</i> ⁵⁸
	ELO	BORT-DEX	77 (77)	29% ≥ 2	65	30	4	Jakubowiak <i>et al.</i> ⁵⁹
	ELO	LEN-DEX	29 (28)	3 (1–10)	82	29	4	Lonial <i>et al.</i> ⁶¹
	ELO	LEN-DEX	36 (36)	55% ≥ 2 ^c	92	50	14	Richardson <i>et al.</i> ⁶³
	ELO 10 mg/kg	LEN-DEX	321 (321)	2 (1–4)	79	28	4	Lonial <i>et al.</i> ⁶²
IL-6	Siltuximab	—	14 (13)	4 (2–8) ^a	0	0	0	Voorhees <i>et al.</i> ⁷⁵
	Siltuximab	DEX	39 (38)	4 (2–9) ^a	11	0	0	Voorhees <i>et al.</i> ⁷⁵
	Siltuximab	BORT	142 (131)	51% 2–3 ^a	55	NR	11	Orlowski <i>et al.</i> ⁷⁶
	Siltuximab	BORT-MEL-PRED	52 (49)	0 (newly diagnosed)	88	NR	27	San-Miguel <i>et al.</i> ⁷⁷
	Siltuximab	BORT ± DEX	48 (48)	3 (1–10)	46	8	4	Raje <i>et al.</i> ⁸²
BAFF	Tabalumab	—	25 (25)	5 (2–14)	0	0	0	Kaufman <i>et al.</i> ⁸⁶
CD74	Milatumumab	—	31 (27)	5 (2–13)	4	0	0	Heffner <i>et al.</i> ⁸⁹
CD138	Indatuximab ravtansine	—	47 (41)	3 (1–11)	78	32	10	Kelly <i>et al.</i> ⁹⁰
	Indatuximab ravtansine	LEN-DEX	27 (27)	78% ≥ 3	0	0	0	Lesokhin <i>et al.</i> ⁹⁶
PD-1	Nivolumab	—	28 (23)	8 (2–17)	4	NR	0	Bensing <i>et al.</i> ⁹⁹
CD40	Lucatumumab	—	44 (44)	5 (2–14)	0	0	0	Hussein <i>et al.</i> ⁹⁸
	Dacetuzumab	—	36 (33)	4 (2–14)	39	NR	3	Agura <i>et al.</i> ¹⁰⁰
	Dacetuzumab	LEN-DEX	37 CD56+ (28)	57% ≥ 6	7	NR	0	Chan-Kahn <i>et al.</i> ¹⁰¹
CD56	Lorvotuzumab mertansine	—	44 CD56+ (39)	2 (1–10)	56	28	3	Berdeja <i>et al.</i> ¹⁰²
	Lorvotuzumab mertansine	LEN-DEX	29 (29)	4 (1–9)	55	NR	NR	Ghobrial <i>et al.</i> ¹⁰⁴
CXCR4	Ulocuplumab	LEN-DEX	15 (15)	—	40	NR	NR	—
	Ulocuplumab	BORT-DEX	—	—	—	—	—	—

Abbreviations: BAFF, B-cell activating factor; BORT, bortezomib; CR, complete response; DARA, daratumumab; DEX, dexamethasone; ELO, elotuzumab; IL-6, interleukin-6; LEN, lenalidomide; mAb, monoclonal antibody; MEL, melphalan; MM, multiple myeloma; NR, not reported; POM, pomalidomide; PR, partial response; PRED, prednisolone; THAL, thalidomide; VGPR, very good partial response. ^aMedian number of prior lines of therapy reported. ^bAs defined in inclusion criteria. ^cMedian number of prior therapies across entire study population. Response criteria as defined by International Myeloma Working Group,¹¹¹ except in cases where VGPR is not reported for which European Bone Marrow Transplant criteria were used.¹¹²

adenín dinukleotidu na cyklickú adenozín-difosfátribózu a zabezpečuje aj hydrolyzu cyklickej adenozín-difosfátribózu na adenozín-difosfátribózu (obrázok 3) (8).

Produkcia adenozínu prostredníctvom ektoenzýmov PC-1 a CD73 ovplyvnením imunitnej odpovede zvyšuje prežívanie myelómových buniek. Zaujímavý fakt je, že táto aktivita CD38 ako ektoenzýmu hrá dôležitú úlohu aj pri iných malignitách, napr. zvyšuje proliferáciu a migráciu buniek pri chronickej lymfocytovej leukémii (5). Pri MM je expresia CD38 vysoká (vo viac ako 80 % prípadov MM) a slúži aj ako marker MM buniek, naopak, v ostatných častiach kostnej drene je expresia CD38 nízka.

V súčasnosti sú známe tri druhy anti-CD38 MoAb na liečbu MM, ktoré pôsobia v rozdielnych epitopoch CD38:

- daratumumab (DARA)
- SAR650984
- MOR202

Daratumumab bol vytvorený imunizáciou HuMab rekombinantným CD38 proteínom. Na predklinických modeloch boli známe štyri imunologické mechanizmy jeho účinku ADCC, CDC, ADCP (od protilátok závislá bunková fagocytóza) a apoptóza. CDC bola závislá od hladiny CD38 expresie, zatiaľ čo ADCC sa vyskytovala pri všetkých CD38+ MM bunkových líniiach (9). Antitumorózny potenciál DARA bol skúšaný aj v kombináciách s novými liekmi, kedy v kombinácii s lenalidomidom (LEN) a/alebo bortezomibom (BORT) alebo v trojkombinácii melphalan (MEL)-prednizón (PRED)-BORT bola zaznamenaná zvýšená lýza MM buniek (5).

Početné údaje o účinnosti DARA sú z výsledkov fáz I/II KS pri RRMM tak v monoterapii (NCT00574288, NCT01985126), ako aj v kombinácii s LEN a dexametazónom (DEX) (NCT01615029). V KS s iničiálnou monoterapiou sa celkové liečebné odpovede (ORR) pohybovali od 10 – 35 % a medián prežívania bez progresie (PFS) bol od 14,9 – do 23 týždňov v závislosti od dávky DARA

v prospech vyššej dávky 16 mg/kg (10). V KS fázy II SIRIUS v monoterapii DARA u 106 pacientov s predchádzajúcimi tromi líniami terapie alebo double RRMM bol ORR 29 % (medián liečebných línii bol 5 a 95 % pacientov bolo double refraktérnych). Medián PFS bol 7,4 mesiaca (5).

DARA bol skúšaný v kombináciách s LEN a DEX u stredne predliečených pacientov (s mediánom dve predchádzajúce línie), kedy ORR bol 91 % pri dávke 16 mg/kg (5), v kombinácii POM-DEX s ORR 55 % (11). U novodiagnostikovaných pacientov (NDMM) je skúšaný v kombináciách DARA plus BORT-DEX, BORT-MEL-PRED alebo BORT-THAL-DEX (5). Najčastejším nežiaducim účinkom (AE) spojeným s DARA bola reakcia spojená s infúziou (IRR), ktorá bola najčastejšie pozorovaná len pri prvej infúzii so stupňom toxicity (grade) 1 a 2, pri profylaktickej liečbe sa vyskytovala u 43 – 50 % pacientov. Z hematologickej toxicity dominovala trombocytopenia a anémia, z nehematologickej toxicity pneumónia (5, 10) (tabuľka).

DARA je/bude v KS fázy III pri RRMM v kombináciách LEN-DEX+/-DARA (NCT02076009) a BORT-DEX+/-DARA (NCT02136134) a pri NDMM v kombináciách BORT-MEL-PRED+/-DARA (NCT02195479) a LEN-DEX+/-DARA (NCT02252172).

SAR650984 je humanizovaná MoAb (myšie 300-19 bunky) a indukuje *in vitro* bunkovú smrť rovnako ako DARA cez ADCC, CDC a ADCP, má aj priamy proapoptotický efekt, zároveň však na rozdiel od DARA a MOR202 disponuje inhibíciou CD38 ektoenzýmovej aktivity, ale jej klinický význam ešte nie je jednoznačne jasný. Hustota CD38 receptora má vplyv na CDC. Na myších modeloch bola dokázaná synergická anti-MM aktivita pri kombináciách s LEN, BORT, carfilzomibom (CAR) a MEL (12). SAR650984 je v skúšaní v dvoch KS fázy I/II pri RRMM: ako monoterapia (NCT01084252) a v kombinácii s LEN a DEX (NCT01749969). U ťažko predliečených pacientov (medián 6,5 predchádzajúcich línií liečby) bol ORR 32 % u pacientov, ktorí dostávali dávku vyššiu ako 10 mg/kg. Vzhľadom na to, že v danom KS nebola dosiahnutá maximálna tolerovaná dávka (MTD), bude ďalej skúšaný vyšší dávkovací režim. V kombinácii s LEN a DEX u ťažko predliečených pacientov (medián 7 predchádzajúcich línií liečby) bol ORR 63 % pri dávkach SAR650984 viac ako 10 mg/kg (na porovnanie: za rovnakých podmienok pri DARA bol ORR 8 %) (13) (tabuľka). Odpovede boli prítomné aj u pacientov, ktorí boli refraktérni na BORT, CAR alebo pomalidomid (POM). Najčastejšie AEs pri monoterapii SAR650984 boli okrem IRR (u 52 % pacientov), slabosť (53 %), nauzea (35 %) a závažná AE (stupeň 3, 4) pneumónia sa vyskytla u 8 % pacientov. Pri kombinovanej liečbe SAR650984 s LEN a DEX to bola cypopénia (neutropénia a trombocytópénia) (5).

MOR202 je plne humanizovaná HuCAL IgG1 MoAb, ktorá indukuje *in vitro* bunkovú smrť ADCC a ADCP so synergickou anti-MM aktivitou pri kombináciách s POM, LEN a aditívnou aktivitou pri kombinácii s BORT. Pomalidomid a LEN zvyšujú expresiu CD38 a následne zvyšujú cytotoxický efekt MOR202. IMiDs (LEN aj POM) dokonca zvyšujú aktivitu efektorových buniek imunitného systému (14). Predbežné výsledky KS fázy I/II, ktoré testovali MOR202 v kombinácii iba s +/- DEXA neboli veľmi priaznivé: z 23 pacientov len jeden pacient odpovedal (ORR lepšia ako SD) (tabuľka). MTD v danom KS nebola dosiahnutá. IRR malo 31 % pacientov, z ostatných AEs boli prítomné anémia, slabosť a nauzea (5).

CS1/SLAMF7

CS1/SLAMF7 je signálna molekula, ktorá je členom skupiny signálnej aktivácie lymfocytov 7 (signaling lymphocytic activation molecule 7) a je

husto exprimovaná na povrchu zdravých plazmatických buniek a MM buniek. Pomerne nízka expresia je aj na ostatných lymfocytoch, napr. aj na NK bunkách (natural killer). CS1 je prirodzenou súčasťou regulačných mechanizmov imunitného systému, ale zdá sa, že hrá úlohu v prežívaní MM buniek (5).

Elotuzumab (ELO) je humanizovaná IgG1 MoAb zameraná priamo proti CS1.

Na predklinických modeloch indukoval ELO bunkovú smrť cez ADCC a inhiboval bunkovú adhéziu MM buniek na kostnú dreň (KD). Napriek týmto faktom fázy I KS nepreukázali dostatočnú účinnosť ELO v monoterapii – v skupine pacientov bez ORR, a dokonca 75 % pacientov progredovalo (15). Elotuzumab v kombináciách bol skúšaný napr. s BORT u pacientov s RRMM s ORR 48 % aj u pacientov rezistentných na BORT (odpovedali dvaja z troch pacientov) a efektívny bol aj u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (odpovedalo 7 z 10 pacientov) (5) (tabuľka). Vo fáze II KS bol porovnávaný ELO-BORT-DEX verus BORT-DEX pri RRMM, kde napriek rovnakým odpovediam (ORR 65 % vs 63 %), PFS bolo v prospech ramena s ELO (9,7 mesiaca vs 6,9 mesiaca). ELO bol testovaný predovšetkým v kombinácii s LEN-DEX vo fázach I, II aj III KS u predliečených RRMM pacientov s ORR 82 % (FI KS), s ORR 84 % (FII KS), kde pacienti odpovedali v ORR aj PFS priaznivejšie pri dávke 10 mg/kg oproti 20 mg/kg (PFS 33 mesiacov vs 18,6 mesiaca) (5). Vo fáze III KS u 646 RRMM pacientov ELOQUENT-2 s mediánom dvoch predchádzajúcich línií terapie bolo ORR 79 % vs 66 % ($p < 0,0001$) a PFS 19,4 mesiaca vs 14,9 mesiaca; (HR, 0,57 – 0,85; $p < 0,0001$) v prospech ramena ELO-LEN-DEX. Z pridania ELO profitovali pacienti nezávisle od veku aj od cytogenetického rizika (16). Aktuálne prebieha KS fázy III pri NDMM ELOQUENT-1 s LEN-DEX+/- ELO. Plánované sú KS v kombináciách s lirilumabom, urelumabom a KS pri SMM s ELO v monoterapii (NCT01441973). Nežiaduce účinky pri ELO sú pyrexia, infekčné komplikácie a pri ELO v kombináciách hematologická toxicita (5).

INTERLEUKÍN-6 (IL-6)

IL-6 sa zúčastňuje na prežívaní a proliferácii MM buniek predovšetkým v skorších štádiách ochorenia.

Siltuximab je chimerická MoAb proti IL-6, ktorá zvyšuje senitivitu MM ku DEX-postredkovanej apoptóze a v *in vitro* modeloch potencieje aktivitu BORT a MEL.

Siltuximab v monoterapii nepreukázal účinnosť a v kombinácii s DEXA odpovedalo len 11 % RRMM pacientov, v kombinácii s BORT napriek ORR 55 % vs 47 % oproti ramenu BORT-placebo nebol v PFS ani OS zaznamenaný významnejší rozdiel. Siltuximab bol testovaný aj pri NDMM

(vyššia závislosť MM buniek od IL-6 v začiatkoch ochorenia) bez signifikantného zvýšenia CR, PFS a OS v ramene siltuximab-BORT-MEL-PRED (5) (tabuľka). Aktuálne je siltuximab skúšaný vo FII u vysokorizikových pacientov so SMM (NCT01484275).

B-CELL ACTIVATING FACTOR (BAFF)

Faktor aktivujúci B-bunky (BAFF) je členom skupiny TNF (tumor necrosis factor) a je vysokoexprimovaný na MM bunkách v porovnaní so zdravými plazmocytmi. Chráni MM bunky pred apoptózou indukovanou DEX (5).

Tabalumab (LY2127399) je humanizovaná MoAb zameraná proti BAFF.

V KS fázy I pri RRMM pacientov v kombinácii s BORT-DEX dosiahol ORR 46 % (17).

Výsledky fázy II KS s kombináciou BORT-DEX s dávkou siltuximabu 100 mg alebo 300 mg vs placebo-BORT-DEX (NCT01602224) neboli dosiaľ zverejnené.

CD74

CD74 je chaperón hlavného histokompatibilného systému triedy II, ktorý prezentuje antigén. Je hojne exprimovaný na MM bunkách.

Milatumumab (hLL1) je humanizovaná anti-CD74 MoAb s antiproliferačnou aktivitou na predklinických modeloch v monoterapii aj v kombináciách. Je relatívne dobre tolerovaná a v súčasnosti prebieha pri RRMM KS fázy I/II s milatumumabom konjugovaným s doxorubicinom (5).

CD138

CD138/syndecan-1 je exprimovaný počas vývoja B-buniek a je lokalizovaný na plazmatických aj MM bunkách v kostnej dreni (obrázok 4).

Indatuximab ravtansine (BT062) je kombináciou – konjugátom anti-CD138 MoAb s cy-

Obrázok 4. CD138 antigén (15)



toxicickým maytansinoidom DM4. Je relatívne dobre tolerovaný a v súčasnosti prebieha pri RRMM KS s LEN-DEX kombináciou s ORR 78 %. V predklinickom vývoji je rádiokonjugát bizmutu (Bi-213) proti CD138 (5).

PD-1/PD-L1

PD-1, ktorý je exprimovaný na povrchu T- a B-buniek, inhibuje aktiváciu a proliferáciu T-buniek cez interakciu s PD-L1 ligandom, ktorý sa nachádza na antigéne prezentujúcich bunkách. U pacientov s MM dochádza k signálnej poruche a dysregulácii v PD-1/PD-L1.

Nivolumab a pembrolizumab (MK-3475) a pidilizumab sú MoAb anti PD-1. Nivolumab je dobre klinicky tolerovaný a plánované sú KS v kombináciách s ipilimumabom, lirilumabom v kombináciách s IMiDs pri RRMM (5).

Ostatné protilátky

Imunofenotypizácia MM buniek nám odkryva mnohé ďalšie cieľové antigény (obrázok 1), z ktorých niektoré ako anti-CD40, anti-CD56 (obrázok 5), anti-ICAM-1 a CXCR4 už boli alebo sú testované v KS.

Obrázok 5. CD56 antigén (15)



Dacetuzumab a lucatumumab sú MoAb zamerané proti CD40 antigénu, ktorý je členom skupiny TNF (tumor necrosis factor), sú dobre tolerované, ale ich potenciál v monoterapii aj v kombináciách pri RRMM je slabší. Ich ďalšie skúšania boli zastavené (dacetuzumab), resp. nie sú referované (lucatumumab) (tabuľka).

Lorvotuzumab mertansine je humanizovaná MoAb anti-CD56 v kombinácii s cytotoxickým derivátom maytansinoidu DM1. Účinnosť pri RRMM v monoterapii aj v kombináciách nebola dostačujúca, a tak boli jeho ďalšie skúšania zastavené.

BI-505 je anti ICAM-1 MoAb, ktorá je dobre tolerovaná, a preto napriek nepreukázanej dostatočnej efektívite v liečbe RRMM je aktuálne skúšaná vo faze II KS v monoterapii u SMM pacientov (NCT01838369).

Ulocuplumab je anti-CXCR4 MoAb skúšaná v RRMM KS v kombináciách s LEN-DEX alebo BORT-DEX s ORR 55 % a 40 % a s dobrou toleranciou, kedy MTD v daných KS nebola prekročená (5).

Z posledných recentných výsledkov spomenieme napr. **MEDI-551** – novú MoAb anti-CD19, ktorej cieľom je antigén CD19 exprimovaný okrem iných B-bunkových antigénov na CSCs (cancer stem cells) pri MM. MEDI-551 bola skúšaná v kombinácii LEN-DEX s dobrou toleranciou, bezpečnosťou a klinickým benefitom (18).

Záver

Inšpiráciou na vývoj nových postupov v liečbe mnohopočetného myelómu bola samotná myelómová bunka so svojím mikroprostredím, ktorá exprimuje na povrchu množstvo antigénov, ktoré sa stali potenciálnymi terapeutickými cieľmi. Faktom ostáva, že táto cesta práve pri mnohopočetnom myelóme nebola jednoduchá. K úspechu zavedenia prvých monoklonových protilátok do bežnej klinickej praxe prispeli technologické pokroky a podrobné skúmanie patofyziológie mnohopočetného myelómu, ktoré bolo nevyhnutné vzhľadom na komplexnú a heterogénnu povahu ochorenia. Výsledok je, po fázach I, II a III klinických skúšaní a po schválení autoritami v USA a Európe, dostupnosť dvoch monoklonových protilátok v bežnej klinickej praxi, a to daratumumabu a elotuzumabu, ktoré v monoterapii alebo v kombináciách preukázali významnú efektívitu. Aj ostatné monoklonové protilátky sú vo všeobecnosti dobre tolerované a bezpečné. Kombinácie MoAb s lenalidomidom prinášajú väčšinou pozitívny efekt, kombinácie s inými liekmi a s ostatnými samotnými MoAb sú predmetom klinických skúšaní. Liečba MoAb je účinná pri RRMM, a to aj v významne predliečených pacientov a s vysokorizikovou cyto-genetikou. Zároveň niektoré MoAb majú svoje špecifické miesto pri NDMM alebo SMM, ktoré sú ešte predmetom ďalších klinických skúšaní. MoAb sa stali neoddeliteľnou súčasťou boja proti MM predovšetkým s cieľom predĺženia prežívania pacientov, ale aj zlepšenia kvality ich života.

Literatúra

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29.
2. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the US: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27:2758–2765.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111:2516–2520.

4. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, et al. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:42–54.
5. Lonial S, Durie B, Palumbo A, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2016;30:526–535.
6. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:278–287.
7. Donato F, Gay F, Brinchen S, et al. Monoclonal antibodies currently in phase II and III trials for multiple myeloma. *Exp Opin Biol Ther.* 2014;14(8):1127–1144.
8. Chillemi A, Zaccarello G, Quarona V, et al. Anti-CD38 antibody therapy: windows of opportunity yielded by the functional characteristics of the target molecule. *Mol Med.* 2013;19:99–108.
9. Overdijk MB, Verploegen S, Marjin B, et al. Phagocytosis in a mechanism of action for daratumumab. *54th ASH Annual Meeting*, Atlanta, GA, USA, 8–11 December 2012 (abstract 4054).
10. Lokhorst H, Laubach J, Nahi H, et al. Dose-dependent efficacy of daratumumab (DARA) as monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *ASCO Annual Meeting*, Chicago, IL, USA, 30 May–3 June 2014 (presentation no.8513).
11. Mateos MV, Moreau P, Comenzo R, et al. An open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide-dexamethasone and with backbone regimens in patients with multiple myeloma. *20th EHA Annual Meeting*, Vienna, Austria, 11–14 June 2015 (abstract P275).
12. Hann B, Cai T, Wang D, et al. SAR650984, an anti-CD38 antibody, shows anti-tumor activity in a preclinical model of multiple myeloma. *AACR Annual Meeting*, Washington DC, USA, 6–10 April 2013 (abstract 5469).
13. Martin TG, Baz R, Benson DM, et al. A Phase 1b dose escalation trial of SAR650984(anti-CD38 mAb) in combination with Lenalidomide and Dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *56th ASH Annual Meeting and Exposition*, San Francisco, CA, USA, 6–9 December 2014 (oral presentation 83).
14. Boxhammer R, Steidl S, Endell J. Effect of IMiD compounds on CD38 expression on multiple myeloma cells: MOR202, a human CD38 antibody in combination with pomalidomide. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, IL, USA, 29 May–2 June 2015 (abstract 8588).
15. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A Phase 1b, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120:552–559.
16. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2: a phase 3, randomized, open-label study of lenalidomide/dexamethasone with/without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, IL, USA, 29 May–2 June 2015 (oral presentation 8508).
17. Raje NS, Faber EA, Richardson PG, et al. Phase 1 study of tabalumab, a human anti-BAFF antibody and bortezomib in patients with previously-treated multiple myeloma. *54th ASH Annual Meeting*, Atlanta, GA, USA, 8–11 December 2012 (oral presentation 447).
18. Huff CA, Gladstone D, Borrello I, et al. Clinical cancer stem cell targeting in multiple myeloma: An early phase trial of the anti-CD19 monoclonal antibody Medi-551 in combination with lenalidomide and dexamethasone. *AACR Annual Meeting*, New Orleans, LA, USA, 19 April 2016. (abstract CT102)

MUDr. Adriana Kafková, PhD.

Hemko, s. r. o.
Hematologická a onkohematologická ambulancia
Rastislavova 45, 040 01 Košice
kafkova1@post.sk

