

Prognostické ukazovatele a význam odpovede na liečbu pri mnohopočetnom myelóme

MUDr. Ľudmila Demitrovičová¹, MUDr. Eva Mikušková¹, MUDr. Lucia Copáková²

¹Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie B, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Prognóza pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) je rôzna. Hoci medián celkového prežívania je 3 – 4 roky, rozpätie je od 6 mesiacov do viac ako 10 rokov. Táto variabilita závisí od biológie samotného ochorenia a aj od faktorov pacienta. Rozpoznanie a určenie rizikových faktorov v čase diagnózy je dôležité na určenie rizikových skupín a optimalizáciu liečby pacientov. Autolónna transplantácia krvotvorných buniek (ASCT) a najmä vstup nových účinných liekov do liečby, ako sú bortezomib, thalidomid a lenalidomid, výrazne zlepšili prežívanie pacientov s MM. Päťročné prežívanie pacientov liečených modernou liečbou a vhodných na ASCT je viac ako 70 % a asi 50 % pacientov starších nevhodných na ASCT preživa 5 rokov. Avšak existuje podskupina pacientov s nepriaznivými rizikovými faktormi s mediánom prežívania 2 – 3 roky, ktorí sú stratifikovaní podľa cytogenetických abnormalít. Cieľom je určiť liečebné stratégie, ktoré by prekonal tieto nepriaznivé prognostické faktory a zlepšili prežívanie populácie pacientov s MM.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, prognostické faktory, chromozomálne abnormality.

Prognostic indicators and significance of response in multiple myeloma

The outcome for patients with multiple myeloma (MM) is highly variable. Although the median overall survival time is 3-4 years, the range is from less than 6 months to greater than 10 years. This variability derives from heterogeneity of myeloma cell biology and multiple host factors. Knowledge of tumor and host factors associated with prognosis is critical for identifying risk groups and optimizing patient treatment. The autologous stem cell transplantation (ASCT) and the introduction of new effective drugs to treatment such as bortezomib, thalidomide and lenalidomide has dramatically improved the outlook for patients with MM. The 5-year survival rate of patients treated with modern therapy and transplant eligible is more than 70% and of elderly patients transplant ineligible is about 50%. Unfortunately, the survival of a subgroup of patients with poor risk factors with certain cytogenetic abnormalities is only 2-3 years. We need to identify strategies to overcome high-risk prognostic factors and improve survival in patient population with MM.

Key words: multiple myeloma, prognostic factors, chromosomal abnormalities.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(2): 107–112

Úvod

Štúdie v rokoch 1960 až 1970 identifikovali množstvo klinických a laboratórnych parametrov, ktoré boli nezávislými prediktormi prežívania a zahŕňali hladinu hemoglobínu, sérové kalcium, sérový kreatinín a počet kostných lézií. Následne kombinácia prognostických faktorov vytvorila štádiá mnohopočetného myelómu (1). V roku 1975 Durie-Salmonova (DS) klasifikácia použila najvhodnejšie klinické parametre, ktoré určili rozsah postihnutia mnohopočetným myelómom (tumoróznou masu). V DS klasifikácii to boli: hladina a typ monoklonového proteínu (M-Ig), hemoglobín, hladina kalcia, počet kostných lézií. Štádium A: hladina kreatinínu < 177 μmol/l, štádium B: kreatinín ≥ 177 μmol/l (tabuľka 1). DS klasifikácia bola široko prijatá ako štandard pre prognózu pacientov s mnohopočetným myelómom (2).

V 80. rokoch bol sérový beta2-mikroglobulín (Sβ2-M) stanovený ako samostatný najsilnejší prognostický faktor u pacientov s MM. Neskôr boli predstavené aj ďalšie faktory: hladina C-reaktívneho proteínu, albumín a proliferačná aktivita plazmatických buniek kostnej drene stanovená pomocou PCLI – plasma cell labeling

indexu alebo analýzou bunkového cyklu v S fáze pomocou prietokovej cytometrie. Kombinácia týchto rizikových faktorov zlepšila prognostickú stratifikáciu, ale nevznikol konsenzus, ktoré faktory treba kombinovať a aká bude cutoff-hraničná hodnota Sβ2-M.

Až v roku 2005 Greipp predstavil nový medzinárodný prognostický systém (ISS –

International Staging System) pre mnohopočetný myelóm (tabuľka 2) (1).

Štatisticky zhodnotil dáta od 10 750 pacientov z 15 krajín, ktoré boli zbierané v rokoch 1981 – 2002. V čase analýzy 66 % pacientov už zomrelo, 7 942 pacientov dostalo štandardnú liečbu, 2 808 pacientov absolvovalo vysokodávkovanú chemoterapiu ako iniciálnu liečbu. Medián veku

Tabuľka 1. Stanovenie klinického štádia mnohopočetného myelómu podľa Durieho a Salmona, 1975

I. štádium	Sú splnené všetky podmienky: Hb > 100 g/l Ca < 3 mmol/l normálna kostná štruktúra alebo solitárne ložisko plazmocytómu relatívne nízka koncentrácia M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l b) M-IgA < 30 g/l c) exkrécia ľahkých reťazcov v moči < 4 g/24 hod	Masa tumoróznych buniek: < 0,6 x 10 ¹² /m ²
II. štádium	Nie sú splnené podmienky I. a III. št.	0,6 – 1,2 x 10 ¹² /m ²
III. štádium	Je splnená aspoň jedna podmienka: Hb < 85 g/l Ca ≥ 3mmol/l Pokročilé postihnutie skeletu s mnohopočetnými kostnými ložiskami a/alebo zlomeninami Vysoká koncentrácia M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l b) M-IgA > 50 g/l c) vylúčenie > 12 g ľahkých reťazcov v moči/24 hodín	> 1,2 x 10 ¹² /m ²
Subklasifikácia	A-kreatinín < 177 μmol/l (2 mg/ml) B-renálna insuficiencia s retenciou N látok, kreatinín ≥ 177 μmol/l	

pacientov bol 60 rokov. Myelóm bol diagnostikovaný podľa štandardných kritérií, asymptomatický (smoldering) myelóm nebol zaradený do súboru. Prežívanie bolo hodnotené od začiatku terapie do smrti alebo posledného kontaktu s pacientom. Zhodnotených bolo 10 najdôležitejších prognostických faktorov v univariantej a multivariantej analýze: beta2-mikroglobulín > 3,5 mg/l, trombocyty < 130x10⁹/l, vek ≥ 65 rokov, kreatinín ≥ 177 μmol/l, LDH > norma, hemoglobín < 100g/l, výkonnostný stav PS > 3, albumín < 35 g/l, kalcium > 2,65 mmol/l, plazmatické bunky v kostnej dreni ≥ 33 %. Sérový beta2-mikroglobulín a sérový albumín boli najkonzistentnejšie prognostické faktory, ktoré najviac korelovali s prežívaním pacientov. Medián prežívania bol v štádiu I – 62 mesiacov, v štádiu II – 44 mesiacov a v štádiu III – 29 mesiacov. Rozloženie pacientov podľa štádií I, II, III bolo 28 %, 33 %, 39 %. Pri porovnaní ISS s DS systémom, pacienti v III. štádiu ISS sú prognosticky horší s mediánom prežívania 29 mesiacov, pričom skupina DS III. A štádium (49 %) má medián prežívania 45 mesiacov, ale pacienti DS III. B štádium (tvoria 17 %) majú medián prežívania len 24 mesiacov. Sérový beta2-mikroglobulín je preto taký silný prediktor prognózy, pretože odráža veľkosť tumoróznej masy, renálne funkcie, ale aj iné neznáme parametre, napríklad imúnne funkcie. Príčina zníženia albumínu nie je jednoznačná. Predpokladá sa, že nízku hladinu albumínu spôsobuje svojím efektom na pečeň interleukín-6, ktorý produkuje mikroprostredie myelómových buniek (1).

V súčasnosti tiež **genetické markery** určujú prognózu pacientov s mnohopočetným myelómom. Tieto možno určiť až u 80 % pacientov s myelómom. Cytogenetické vyšetrenie a najmä metóda FISH patrí do základného prognostického algoritmu chorých s myelómom a malo by byť vykonané u všetkých pacientov pri diagnóze myelómu pred začatím liečby. Rozlišujeme 2 podtypy ochorenia: hyperdiploidný MM (H-MM) s nízkou frekvenciou IgH translokácií a nonhyperdiploidný myelóm (NH-MM) s vyššou prevalenciou IgH translokácií. NH-MM môže byť ďalej rozdelený na špecifické translokácie, ktoré sú t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;p32), t(14;16)(q32;q23) a iné menej časté translokácie (obrázok 1).

V Mayo Clinic vytvorili prognostické skupiny na základe cytogenetického vyšetrenia. mSMART (Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy) je konsenzus odborníkov, ktorí rozdelili pacientov do rizikových skupín na základe genetiky a navrhli rôzne stratégie liečby pre tieto skupiny pacientov (tabuľka 3) (3).

Tabuľka 2. Nový medzinárodný prognostický systém (ISS), 2005

Klinické štádium	beta2-mikroglobulín (mg/l)	Albumín (g/l)	Medián prežívania (mes)
I	< 3,5	≥ 35	62
II	< 3,5 3,5 – 5,5	< 35 bez ohľadu na albumín	44
III	> 5,5		29

Tabuľka 3. mSMART verzia 2.0: Klasifikácia mnohopočetného myelómu, revised and updated June 2010 (4, 5, 6).

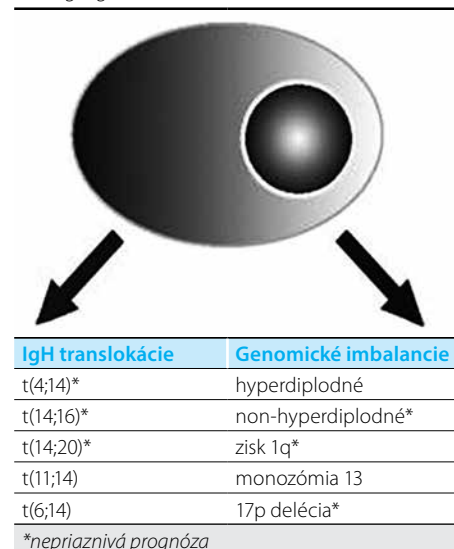
Vysoké riziko	Stredné riziko*	Štandardné riziko*†
FISH	FISH	- hyperdiploidia
- del 17p - t(14;16) - t(14;20)	- t(4;14)‡	- t(11;14)** - t(6;14)
GEP	Cytogenetika	
- high risk podpis	- del 13 (monozómia 13) alebo - hypodiploidia PCL1 ≥ 3 %	

*Vysvetlivky: *čast' pacientov môže byť klasifikovaná ako high risk podľa GEP, † zvýšené LDH a beta2-mikroglobulín > 5,5 mg/l indikujú horšiu prognózu, ‡ prognóza je horšia, ak je vysoký beta2-mikroglobulín a anémia, ** t(11;14) môže byť asociovaná s plazmocelulárnou leukémiou, GEP – génový expresný profil, PCL1 – plasma cell labeling index ≥ 3 % – vysoká proliferatívna aktivita.*

GEP – génový expresný profil sa použil na definovanie prognózy niektorých ľudských malignít. Určité fenotypy boli identifikované použitím GEP pri MM, ktoré sa podieľajú na deregulácii onkogénnych dráh a alterujú mikroprostredie tumoru a sú typické pre rôzne dyskrázie plazmatických buniek (MGUS, smoldering myelóm, mnohopočetný myelóm a relapsový mnohopočetný myelóm). Znaky, ktoré charakterizujú evolúciu normálnych plazmatických buniek až k relapsovým myelómovým bunkám, sú zvýšená chromozómová instabilita (CIN), overexpresia dráh Myc, β-catenin, Ras a E2F. Génový podpis, ktorý reprezentuje biológiu tumoru, môže vylepšiť prognostické ukazovatele, ktoré v súčasnosti ponúka ISS systém. Dráha Myc je považovaná za ústrednú dráhu evolúcie MGUS do MM a mohla by reprezentovať tzv. second hit. GEP poukazuje aj na to, že Myc aktivácia koinciduje s aktiváciou β-cateninu, čo je spájané s extenzívnym kostným postihnutím a agresívnejšími formami MM (7). V súčasnosti nie je dostupné štandardizované testovanie GEP a nie sú k dispozícii dostatočné dáta, ktoré by určili, ako by sa mali tieto informácie využiť v manažmente pacienta.

Štúdie vykonávané počas posledných rokov dokázali, že prítomnosť špecifických chromozómových aberácií u pacientov s MM predstavuje rozhodujúci prognostický faktor tak pri liečbe autológnu transplantáciou krvotvornými bunkami (ASCT), ako aj pri liečbe imunomodulačnými liekmi (IMiDs-thalidomid, lenalidomid) alebo inhibítormi proteazómu (bortezomib). **Delécia lokusu 13q14 (del 13q-)** detegovaná FISH je spojená s horšími odpoveďami tak po štandardnej chemoterapii, ako aj po vysokodávkovanej che-

Obrázok 1. Genetická klasifikácia MM podľa L. Bergsagela, Blood 2013 (33)



moterapii a ASCT, aj po alogénnej transplantácii krvotvornými bunkami s redukovanou dávkou chemoterapie (nemyeloablatívny režim). Pacienti s del 13q- mali viac relapsov (77 % vs. 44 %) než pacienti bez del 13q- a kratšie prežívanie bez udalosti (EFS 43 % vs. 72 %) (8). Porovnanie celkového prežívania pacientov s hyperdiploidným a hypodiploidným klonom ukázalo signifikantný rozdiel, medián celkového prežívania (OS) 33,8 vs. 12,6 mes. v prospech pacientov s hyperdiploidiou. Prítomnosť prestavby 14q32 (IgH génu) ešte zhoršilo prognózu (medián OS 17,6 vs. 29,9 mes.) (9).

IFM skupina (Intergroupe Francophone du Myeloma) publikovala vplyv genetických markerov na prežívanie u novodiagnostikovaných pacientov liečených vysokodávkovaným melfalanom a ASCT. Poukázali na to, že **t(4;14) a delécia 17p13 (TP53 génu) sú silnými negatívnymi**

Tabuľka 4. Rozdelenie MM podľa molekulových podskupín (18)

Molekulová zmena	Metóda detekcie	Nové detekčné metódy	Potenciálna terčová liečba
t(4;14) overexpresia MMSET a FGFR3	FISH	Targeted NGS, RQ-PCR, GEP	Inhibítory proteazómu, MMSET inhibítory, FGFR3 inhibítory, MEK inhibítory
t(14;16), t(14;20) overexpresia MAF a MAFB	FISH	Targeted NGS, RQ-PCR, GEP	MEK inhibítory
ISS/FISH high risk kombinácia t(4;14) alebo t(14;16)/t(14;20), del(17p) a/alebo zisk(1q)	FISH	Targeted NGS, RQ-PCR + FISH, GEP + FISH	Intenzifikácia liečby, nové lieky
BRAF V600E mutácie	Rôzna (Sanger Sequencing, SNAP shot analýza)	Targeted NGS	BRAF inhibítory
Nepriaznivý GEP	GEP- DNA microarrays	Validovaný GEP podpis, GEP – derived RQ-PCR	Nové inhibítory génov (AURKA inhibítory)
Absencia nepriaznivých znakov	FISH	Targeted NGS, RQ-PCR+ FISH, GEP+FISH	Kombinácie liekov, stratégie udržiavacej liečby

Vysvetlivky: FISH – fluorescenčná in situ hybridizácia, RQ-PCR – real time kvantitatívna polymerázová reťazová reakcia, GEP – génový expresný profil, NGS – sekvenovanie novej generácie

prognostickými faktormi a identifikujú skupinu pacientov s najhorším prežívaním. Tí pacienti, ktorí mali súčasne S β 2-M > 4 mg/l, mali signifikantne kratšie prežívanie (medián prežívania 20 mes.) (10). **Del 17p13** (lokus pre tumor supresorový gén dôležitý v regulácii bunkovej proliferácie, diferenciácie a apoptózy) vedie k strate heterozygoty TP53 génu a predstavuje MM so zlou prognózou. Inaktivácia TP53 mutáciou alebo stratou alely vedie k progresii tumoru aj pri iných neopláziách. Frekvencia delécie TP53 génu pri MM detegovaná FISH je zriedkavá a reportovaná približne u 10 % pacientov (8,9 – 10,7 %) (11, 12, 13). V prácach Dracha (14) aj Fonseca (13) bola delécie génu TP53 spojená so zlou prognózou u pacientov liečených konvenčnou chemoterapiou. Ani vysokodávkovaná chemoterapia a ASCT neprekonáva tento nepriaznivý prognostický faktor del TP53. V práci Changa (11) mali pacienti s del TP53 kratšie prežívanie bez progresie (medián PFS 7,9 vs. 25,7 mes.) a aj celkové prežívanie (medián OS 14,7 vs. 48,1 mes.) než pacienti bez delécie TP53.

Ďalšie vysokorizikové chromozómové aberácie pri MM sú charakterizované štruktúrnymi zmenami, ktoré zahŕňajú špecifické prestavby IgH génu (ktorý kóduje ťažký reťazec) lokalizované v oblasti – lokuse 14q32. Tri hlavné sú **t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;p32) a t(14;16)(q32;q23)**. **Najdôležitejšou je t(4;14)**. Viaceré štúdie potvrdzujú, že pacienti s touto translokáciou majú horšiu prognózu. V práci Gertza et al. pacienti s t(4;14) mali čas do progresie len 8,2 mesiaca. Títo pacienti mali minimálny benefit z ASCT a sú kandidátmi na nové terapeutické

možnosti (15). **Abnormality chromozómu 1** sú takisto časté u pacientov s MM. Krátke p ramienko chromozómu 1 je často spájané s deléciou a dlhé q ramienko chromozómu 1 s amplifikáciou. **Zisk/amplifikácia v oblasti 1q21** zvyšuje riziko progresie MM a incidencia amplifikácie je vyššia pri relapse MM. Pacienti s novodiagnostikovaným MM s Amp 1q21 mali nižšie 5-ročné EFS a OS ako pacienti bez amplifikácie 1q21 (38 %/52 % vs. 62 %/78 %, p < 0,001). Thalidomid zlepšuje 5-ročné prežívanie bez udalosti (EFS) u pacientov bez Amp 1q21, ale nie u tých, čo majú Amp 1q21. Pacienti s relapsom MM a amplifikáciou/ziskom 1q21 v čase relapsu mali kratšie 5-ročné prežívanie po relapse (15 % vs. 53 %) ako tí, čo nemali Amp 1q21 (16).

Aj podľa panelu expertov NCCN pre mnohohočetný myelóm sa odporúča **detekcia chromozómových abnormalít pomocou FISH pri diagnóze a pri relapse** za účelom prognostického zhodnotenia rizika a tento panel má obsahovať translokácie **t(4;14)(p16;p32), t(14;16)(q32;q23), del 17p13 (del TP53), t(11;14)(q13;q32), delécie chromozómu 13 a amplifikáciu chromozómu 1** (17).

V súčasnosti nové lieky signifikantne predĺžili medián prežívania pacientov s mnohohočetným myelómom. Naše poznanie biológie a molekulových mechanizmov pri MM sa neustále zlepšuje. Imunomodulačné lieky a inhibítory proteazómu tvoria v súčasnosti základ liečby MM. Avšak vyvíjajú sa aj nové lieky, ktoré inhibujú onkogénne proteíny pri definovaných molekulových subtypoch ochorenia, ako napríklad *FGFR3* a *MMSET* pri t(4;14). Stále sa rozvíja

aj molekulová diagnostika s použitím nových NGS techník (targeted NGS – next generation sequencing technology). Určité mutácie môžu byť v súčasnosti detegované použitím PCR molekulej diagnostiky. V tabuľke č. 4 sú uvedené molekulové podskupiny potenciálne vhodné na budúcu terčovú liečbu (18).

Biológia MM a najmä genetika vyčlenila skupinu s „high risk“ ochorením, pre ktorú sa hľadá optimálny manažment. Súčasné štúdie takisto potvrdili, že **odpoveď na liečbu je indikátorom na zlepšenie prežívania**. Niekoľko veľkých štúdií ukázalo, že pacienti s geneticky high risk ochorením nemajú dlhotrvajúce odpovede ani po vysokodávkovanej chemoterapii a mnoho relapsov bolo pozorovaných do 1 roka. Preto je potrebné zlepšiť manažment týchto pacientov skorým zaradením nových liekov do liečby.

Ako ovplyvňujú nové lieky prognózu pacientov s „high risk“ genetikou?

Konvenčná liečba. Viaceré štúdie ukázali, že konvenčná liečba, ako VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) nasledovaná autológou transplantáciou krvotvornými bunkami (ASCT) je spojená s horšími výsledkami u „high risk“ pacientov. IFM skupina publikovala 3-ročné prežívanie u pacientov s t(4;14) 44 %, pričom v skupine so štandardným rizikom bolo 72 %, v tej istej štúdiu u pacientov s del 17p 49 % verus 82 % bez delécie 17p (19).

Thalidomid. Súčasné dáta poukazujú na to, že thalidomid neprekonáva zlú prognózu pacientov s „high risk“ cytogenetikou. Dokonca použitie thalidomidu v udržiavacej liečbe u high risk pacientov viedlo k horším výsledkom (mali viac rezistentných relapsov). Ako reportovala IFM skupina, hoci thalidomid preukázal benefit v udržiavacej liečbe v celej populácii pacientov, pacienti s del 13q mali kratšie prežívanie (20). Španielska skupina (GEM 2005 < 65 rokov) použila TD (thalidomid + dexametazon) v indukcii pred ASCT a v MRC IX Myeloma štúdiu pacienti dostávali CTD (cyklofosamid, thalidomid, dexametazon) v indukcii. V oboch štúdiách mali pacienti s „high risk“ FISH cytogenetikou kratšie celkové prežívanie než pacienti bez tohto nálezu (56 – 59 % 3-ročné prežívanie verus 82 – 86 %) (22, 23). Skupina z Arkansasu (Barlogie et al.) použila thalidomid vo všetkých liečebných fázach vo svojej Total Therapy II, avšak u pacientov s „high risk GEP“ boli výsledky signifikantne horšie ako u pacientov so štandardným rizikom (5-ročné celkové prežívanie 56 % verus 72 %) (24).

Lenalidomid. Efekt lenalidomidu u „high risk“ pacientov sa skúšal len pri relapse. Reece et al. publikovali štúdiu 130 relapsovaných/re-fraktérnych pacientov liečených lenalidomidom + dexametazonom (MM016 trial), v ktorej pacienti s del 17p13 mali kratšie prežívanie do progresie (2,2 mes.) a celkové prežívanie (4,7 mes.) (25). Kapoor et al. hodnotili výsledky iniciálnej liečby lenalidomid/dexametazon u 100 novodiagnostikovaných pacientov a zistili, že čas do progresie bol signifikantne kratší v skupine „high risk“ pacientov (18,5 vs. 36,5 mes.) (26). Avet-Loiseau et al. skúmali úlohu lenalidomidu v udržiavacej liečbe u novodiagnostikovaných pacientov s high-risk cytogenetikou. PFS pacientov s del 17p13 (29 mes.) bol signifikantne kratší ako PFS ostatných pacientov bez del 17p (42 mes.) (27).

Inhibitor proteazómu bortezomib preukázal efekt na predĺženie OS u novodiagnostikovaných pacientov s t(4;14), ale nemal vplyv na OS u pacientov s del TP53. Štúdia IFM 2005 potvrdila, že indukcia bortezomib + dexametazon + ASCT je efektívnejšia ako VAD + ASCT, aj to, že indukcia s bortezomibom zlepšuje prežívanie pacientov s t(4;14). Štvorročné prežívanie pacientov s t(4;14) liečených bortezomibom bolo síce kratšie (63 %) oproti pacientom bez t(4;14) (79 %), ale dlhšie v porovnaní s pacientmi liečenými indukciou VAD (32 %). Indukcia s bortezomibom však nezlepšila 4-ročné prežívanie pacientov s del 17p (50 % vs. 79 % bez del 17p) (19). Ďalšie štúdie dokázali zlepšenie prežívania pacientov s t(4;14), ak bol použitý bortezomib (Bz) v indukcii a konsolidácii a po indukcii bola realizovaná ASCT. V štúdiu HOVON a Nemeckej skupiny pre MM bol v indukcii porovnávaný režim **PAD** (bortezomib, adriamycin, dexametazon) alebo **VAD**, nasledovaný **ASCT a udržiavacou liečbou**: v ramene PAD bol podávaný bortezomib a v ramene VAD thalidomid. Trojročné prežívanie pacientov s t(4;14) na ramene s Bz bolo 66 % vs. 82 % u pacientov bez t(4;14) ($p = 0,37$, bez štatistickej významnosti). V nemeckej podskupine, v ktorej vykonávali tandemovú ASCT, bolo 3-ročné prežívanie pacientov s a bez t(4;14) veľmi podobné v ramene PAD (78 % vs. 87 %). Tieto výsledky podporili stratégiu, že **bortezomib v indukcii + tandem ASCT + udržiavacia liečba s bortezomibom prekonáva efekt t(4;14)**. V tejto štúdiu bortezomib zlepšil aj prežívanie pacientov s del 17p (3-ročné prežívanie s del 17p 69 % vs. 82 % bez del 17p) (28). Cavo et al. publikovali porovnateľné dáta 3-ročného PFS v skupinách pacientov s t(4;14) a bez t(4;14) (65 % vs. 61 %), ktorí boli liečení bortezomibom v indukcii (**VTD**:

Tabuľka 5. Návrh liečby novodiagnostikovaných pacientov s MM: A – vhodných na ASCT, B – nevhodných na ASCT (mSMART, podľa Rajkumara, 2012) (37)

A)		
Vysoké riziko	Stredné riziko	Štandardné riziko
4-krát VRD	4-krát VCD	4-krát Rd alebo VCD
ASCT	ASCT (2. ASCT – ak nie je CR alebo VGPR po 1. ASCT)	ASCT
Bortezomib v udržiavacej liečbe	Bortezomib v udržiavacej liečbe 2 roky	Lenalidomid v udržiavacej liečbe (ak nie je CR a VGPR po ASCT)
B)		
Vysoké riziko	Stredné riziko	Štandardné riziko
VRD 1 rok	VCD 1 rok	Rd alebo aj VMP,MPT
Bortezomib v udržiavacej liečbe	Bortezomib v udržiavacej liečbe 2 roky	

Vysvetlivky: ASCT – autológna transplantácia krvotvornými bunkami, VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon, VCD – bortezomib, cyklofosamid, dexametazon, Rd – lenalidomid a low-dosedexametazon, VMP – bortezomib, melfalan, prednizon, MPT – melfalan, prednizon, thalidomid, CR – kompletná remisia, VGPR – veľmi dobrá parciálna remisia

bortezomib, thalidomid, dexametazon), tandemovou ASCT a bortezomibom v konsolidačnej liečbe (29). Total Therapy 3 program používaný skupinou z Arkansasu, v ktorom je bortezomib v indukčnej, konsolidačnej a udržiavacej liečbe, výrazne zlepšil výsledky u pacientov s nízkym rizikom, aj s t(4;14), ale len mierne zlepšenie bolo dosiahnuté v skupine „high risk“ pacientov definovanej podľa GEP. Podobné výsledky boli pozorované aj pri Total Therapy 4, v ktorej použili v konsolidačnej liečbe **VRD** (bortezomib, lenalidomid, dexametazon) (30).

U novodiagnostikovaných starších pacientov použitie bortezomibu s melfalanom a prednizonom (VMP) v štúdiu VISTA tiež zlepšuje prognózu high risk pacientov, 3-ročné prežívanie v skupine s vysokým a so štandardným rizikom je porovnateľné (31). Tieto dobré výsledky nepotvrdila španielska skupina pre liečbu MM (GEM/Pethema). V tejto štúdiu starší novodiagnostikovaní pacienti dostávali indukciu VMP alebo VTP (bortezomib, thalidomid, prednizon) nasledovanú kombinovanou udržiavacou liečbou na báze bortezomibu: Bz + thalidomid alebo Bz + prednizon. Trojročné prežívanie „high risk“ skupiny pacientov bolo kratšie (55 % vs. 77 %), táto zlá prognóza sa týkala pacientov s t(4;14) alebo del(17p). Táto schéma neprekonáva negatívnu prognózu vysokorizikových genetických aberácií (32).

Prečo je potrebné využiť nové moderné lieky od začiatku liečby?

Mnogočetný myelóm je ochorenie charakterizované opakovanými relapsmi. Genomická instabilita a klonálna heterogenita zapríčiňujú selekciu agresívnejších subklonov zodpovedných za rezistenciu na liečbu. Preto **efektívnejšia liečba by mala byť sústredená do skorších fáz ochorenia**, kým klony sú citlivé na liečbu, častejšie sú dlhotrvajúce

remisie a pacienti majú menej vážnych nežiaducich účinkov. Tento prístup významne zlepšil kvalitu života a môže napokon zlepšiť celkové prežívanie. **Účinnosť liečby závisí hlavne od dosiahnutia dlhotrvajúcej odpovede. Dosiahnutie kompletnej remisie (CR) je spojené s predĺžením prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS) u mladších aj starších pacientov** (34). Pred érou nových liekov analýza 4 990 pacientov s MM, ktorí podstúpili ASCT, ukázala, že pacienti, ktorí dosiahli CR po transplantácii, mali dlhšie prežívanie bez udalosti (EFS) a OS v porovnaní s pacientmi, ktorí dosiahli parciálnu remisiu (PR): medián OS bol 59 – 88,6 mesiaca u pacientov s CR vs 39 – 68 mes. u pacientov s PR ($p < 0,001$) (35). U starších pacientov liečených konvenčnou chemoterapiou alebo kombináciou s thalidomidom alebo bortezomibom, dosiahnutie CR bolo nezávislým prediktorom dlhšieho prežívania: 3-ročné OS vzrástlo zo 67 % u pacientov z PR na 91 % u pacientov, ktorí dosiahli CR bez ohľadu na vek, ISS štádium a druh liečby. Konvenčná chemoterapia v kombinácii s bortezomibom a thalidomidom mala podobné výsledky ako vysokodávkovaná chemoterapia + ASCT. Pri MM je kompletná remisia definovaná ako negatívny výsledok imunofixácie v sére a moči, normálny počet plazmatických buniek v kostnej dreni ($\leq 5 \%$) a ústup tkanivovej infiltrácie plazmatickými bunkami. V súčasnosti sa rozvíjajú citlivejšie techniky (imunofenotypizácia, molekulová CR) na zistenie hĺbky dosiahnutej CR, ktoré lepšie korelujú s prognózou pacienta (tabuľka 6). Okrem dosiahnutia CR je dôležité aj trvanie CR. Pacienti s trvajúcou CR ≥ 3 roky mali dlhšie OS ako pacienti s kratším trvaním CR (5-ročné OS 82 % vs. 24 %) (36). Na účinnosť liečby má vplyv aj dávková intenzita liečby, ktorá býva často znížená pri skorom vysadení liečby pre závažnú toxicitu. Napríklad podávanie bor-

Tabuľka 6. Kritériá odpovede na liečbu podľa IMWG (International Myeloma Working Group) (38, 39)

Liečebná odpoveď	Kritériá odpovede
CR – kompletná remisia	Negatívny výsledok imunofixácie séra a moču a normálny počet plazmatických buniek v kostnej dreni ($\leq 5\%$), ústup tkanivovej infiltrácie plazmatickými bunkami
sCR – stringent kompletná remisia	CR + normálny výsledok vyšetrenia FLC – voľných ľahkých reťazcov v sére, neprítomnosť klonu plazmatických buniek v kostnej dreni podľa imunohistochemie alebo imunofenotypizácie
mCR – molekulová kompletná remisia	CR + negatívna ASO-PCR (senzitivita 10^{-6})
iCR – imunofenotypová kompletná remisia	sCR+ neprítomnosť klonu plazmatických buniek v kostnej dreni pri vyšetrení minimálne 10^6 buniek pri použití > 4-farebnej prietokovej cytometrie
VGPR – veľmi dobrá parciálna remisia	$\geq 90\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a M-Ig v moči < 100 mg/24 hodín alebo len pozitívny výsledok imunofixácie séra alebo moču pri už negatívnej elektroforéze
PR – parciálna remisia	$\geq 50\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a $\geq 90\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v moči alebo M-Ig v moči < 200 mg/24 hod a $\geq 50\%$ zmenšenie veľkosti plazmocytómu mäkkých tkanív
MR – minimálna remisia	25 – 49 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a 50 – 89 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v moči a 25 – 49 % zmenšenie veľkosti plazmocytómu
SD – stabilná choroba	Nedosiahnutie kritérií CR, VGPR, PR, MR alebo PD
PD – progresia ochorenia	$\geq 25\%$ nárast pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére, $\geq 25\%$ zvýšenie hladiny M-proteínu v moči (> 200 mg/24 hod) a/alebo $\geq 25\%$ zvýšenie plazmatických buniek v kostnej dreni; absolútny počet monoklonových plazmatických buniek v kostnej dreni $\geq 10\%$, vznik nových kostných ložísk, hyperkalcémia

teozomibu 2-krát týždenne súviselo s častejším prerušovaním liečby než pri podávaní 1-krát/týždeň (15 % vs. 5 %), nakoniec kumulatívna dávka bortezomibu bola podobná a 3-ročná PFS bolo takisto porovnateľné (47 % vs. 50 %).

Napriek zlepšeniu výsledkov konvenčnej chemoterapie s imunomodulačnými látkami (thalidomid, lenalidomid), ASCT zostáva potrebným komponentom liečby MM (do 65 rokov) s cieľom dosiahnuť kompletnú remisiu. Údaje zo štúdií ukazujú, že **najvhodnejšou stratégiou, ako dosiahnuť čo najviac kompletných remisíí a predĺžiť trvanie odpovede, je podať indukciu pozostávajúcu z 3 látok (na báze bortezomibu, napríklad PAD: bortezomib, adriamycín, dexametazon; VCD: bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon); VTD alebo VRD), následne ASCT (single alebo tandem) a konsolidačnú alebo udržiavaciu liečbu s imunomodulačnými liekmi (IMiDs – lenalidomid, thalidomid). Druhá ASCT je otázná, v súčasnosti je odporúčaná u pacientov, ktorí nedosiahli VGPR po prvej ASCT. VGPR znamená viac ako 90 % pokles pôvodnej koncentrácie monoklonového imunoglobulínu (M-Ig) v sére a v moči M-Ig menej ako 100 mg/24 hodín. V konsolidačnej liečbe sa v štúdiách využívajú kombinácie liekov ako napríklad VTD (bortezomib, thalidomid, dexametazon), lenalidomid-prednizon, MPL (melfalan, prednizon, lenalidomid), v udržiavacej liečbe lenalidomid alebo bortezomib alebo kombinácie BT (bortezomib, thalidomid) a BP (bortezomib, prednizon). Dokonca v štúdiách**

sú používané aj štvorkombinácie liekov (VMPT: bortezomib, melfalan, prednizon, thalidomid, VCRD: bortezomib, cyklofosfamid, lenalidomid, dexametazon), ktoré zlepšujú odpovede, ale sú aj toxickéjšie. Tento postup sa zdá všeobecne prijatou stratégiou s cieľom zlepšiť odpoveď a predĺžiť trvanie odpovede a prežívanie pacientov. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktoré overujú efektivitu ASCT oproti kombinovanej liečbe (34), aj štúdie, ktoré overujú efekt nových kombinácií liekov so staršou konvenčnou liečbou. Kým nebudú výsledky štúdií, rozhodnutie o liečbe sa často riadi konsenzom odborníkov, ktoré vychádza z dostupných dát o účinnosti, toxicite, kvalite života, prognostických faktoroch a je dôležitá aj cena liečby. Najmä pre pacientov s „high risk“ cytogenetikou je nevyhnutné vybrať čo najúčinnjšiu kombináciu konvenčnej chemoterapie s novými liekmi. V Mayo Clinic vypracovali na základe rozdelenia pacientov do 3 skupín podľa rizika optimálny postup liečby, ako je uvedené v tabuľke 5 (37).

Záver

V Slovenskej republike, ale aj v iných štátoch, kde nie je k dispozícii klinická štúdia s uvedeným postupom a riadime sa schválenou kategorizáciou liekov a SPC lieku, nové lieky možno použiť len v schválenej indikácii, v opačnom prípade nie sú hrazené zdravotnou poisťovňou. Teda v indukciu možno použiť kombináciu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) len u pacientov nevhodných na ASCT, MPT (melfalan, prednizon,

thalidomid) v prvej línii u starších pacientov nad 65 rokov, inak len pri relapse, eventuálne pri intenzifikácii liečby (ako ďalšia lúnia) pri inefektívite konvenčnej liečby. Treba len dúfať, že výsledky štúdií budú natoľko presvedčivé, že nové lieky bude možné využiť aj v širšej indikácii (v indukciu pacientov pred ASCT, v konsolidačnej/udržiavacej liečbe) a tým sa zlepši prognóza nami liečených pacientov s MM.

Literatúra

1. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
2. Durie BGM, Salmon E. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
3. Fonseca R. Strategies for Risk-Adapted Therapy in Myeloma. ASH education book 2007: 304–310.
4. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 323–341.
5. Kumar SK, Michael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo stratification of myeloma and risk adapted therapy (mSMART) consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:1095–1110.
6. <http://www.msmart.org>
7. Anguiano A, Tuchman SA, Acharya C, et al. Gene Expression Profiles of Tumor Biology Provide a Novel Approach to Prognosis and May Guide the Selection of Therapeutic targets in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4197–4203.
8. Kröger N, Schilling G, Einsele H, et al. Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 4056–4061.
9. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, et al. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 2229–2238.
10. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the intergroupe francophone de myelome. *Blood* 2007; 109: 3489–3495.
11. Chang H, Qi C, YiQi-Long, et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridisation is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005; 105: 358–360.
12. Avet-Loiseau H, Li JY, Godon C, et al. p53 deletion is not a frequent event in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 106: 717–719.
13. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical biology implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569–4575.
14. Drach J, Ackerman J, Fritz E, et al. Presence of a p53 deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92: 802–809.
15. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837–2840.
16. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1724–1732.
17. <http://www.nccn.org>
18. Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. ASH education book 2012: 342–349.

19. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 20: 4630–4634.

20. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10): 3289–3294.

21. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem-cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012; 119(4): 940–948.

22. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexametazon (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120(8): 1589–1596.

23. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide and dexametazone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation; MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97(3): 442–450.

24. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of TotalTherapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008; 112(8): 3115–3121.

25. Reece D, Song KW, Fu T, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexametazone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009; 114(3): 522–525.

26. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexametazone. *Blood* 2009; 114(3): 518–521.

27. Attal M, Lauwers-Cances V, Marif G, et al. Lenalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782–1791.

28. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012; 119(4): 940–948.

29. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexametazone is superior to thalidomide-dexametazone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(1): 9–19.

30. Nair B, VanRhee F, Shaughnessy JD, et al. Superior results of TotalTherapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010; 115(21): 4168–4173.

31. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008; 359(9): 906–917.

32. Mateos MV, Gutierrez NC, Martín-Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011; 118(17): 4547–4553.

33. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood* 2013; 121: 884–892.

34. Palumbo A, Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma. *ASH education book* 2012: 335–341.

35. Van deVelde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(10): 1399–1406.

36. Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocol. *Blood* 2009; 114(7): 1299–1305.

37. Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? *ASH education book* 2012: 354–361.

38. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–73.

39. Rajkumar SV, Harousseau JLDurie BGM, et al. Consensus recommendation for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–5.

MUDr. Ludmila Demitrovičová
 Oddelenie klinickej hematológie
 a transfuziológie B,
 Národný onkologický ústav
 Klenová 1, 833 10 Bratislava
 ludmila.demitrovicova@nou.sk



**SOLEN rozširuje portfólio tlačovín
 pre lekárov o knižnú produkciu**

edícia MEDUCA

**Neviete, komu zveriť
 vydanie svojej knihy?**



ZAISTÍME VÁM:

**KVALITNÚ REDAKČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ,
 PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE**

Pre viac informácií píšte a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
 Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLEEN
 MEDICAL EDUCATION