

# Súčasné možnosti liečby pacientov s mnohopočetným myelómom nevhodných na transplantáciu

MUDr. Adriana Kafková, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HEMKO, s. r. o – Hematologická a onkohematologická ambulancia, Košice

<sup>2</sup>Ústav lekárskej a klinickej biofyziky, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

Klinické otázky liečby pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) nevhodných na transplantáciu, väčšinou starších, viedli k modifikáciám vzhľadom na početné komorbidity a pravdepodobne aj vyššiu toxicitu aplikovanej terapie. Táto skupina chorých však môže mať benefit z nových liekov, ako sú bortezomib, lenalidomid alebo thalidomid, ktoré v kombinácii s inou cytotoxickou terapiou alebo steroidmi sú v súčasnosti odporúčané ako iniciálna liečba novodiagnostikovaných na transplantáciu nevhodných pacientov. Tieto kombinácie ponúkajú vyšší počet celkových a kompletných odpovedí na liečbu a v niektorých klinických štúdiách ukazujú aj na benefit v prežívaní. U chorých nevhodných na transplantáciu majú tieto lieky tiež kľúčovú úlohu v udržiavacej terapii a môžu byť použité aj u chorých s relabovaným alebo refraktérnym (R/R) MM.

**Kľúčové slová:** mnohopočetný myelóm, pacienti nevhodní na transplantáciu, thalidomid, lenalidomid, bortezomib.

## Current treatment options of transplant-ineligible patients with multiple myeloma

The clinical approach to older patients with myeloma has to be modified to take into account comorbidities and the likelihood of higher treatment-related toxicity. However, these patients may benefit from novel agents developed and approved over the past decade. Bortezomib, lenalidomide or thalidomide combined with established forms of cytotoxic chemotherapy or steroids are now recommended by evidence-based guidelines for initial therapy of the newly diagnosed nontransplant patient. These combinations offer overall and complete response rates and in some trials survival benefits leading to significant advancement in the treatment of multiple myeloma for transplant-ineligible patients. These new drugs may also play a key role in maintenance therapy for patients ineligible for transplant and can be used in the relapsed and/or refractory MM settings.

**Key words:** multiple myeloma, transplant-ineligible patients, thalidomide, lenalidomide, bortezomib.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 184–186

## Úvod

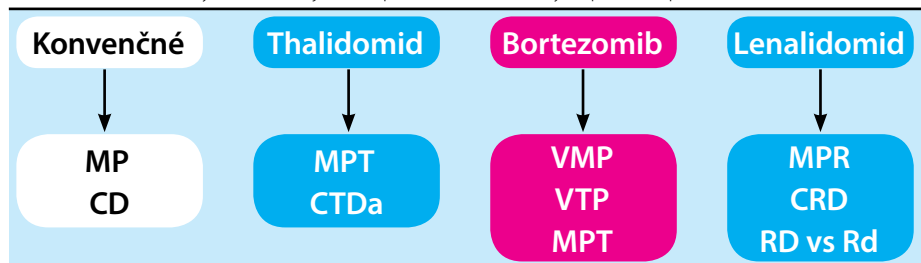
Vysokodávkovaná (HD) chemoterapia s následnou autológou transplantáciou krvotvorných buniek (ASCT) a zavedenie nových liekov do indukčnej terapie dramaticky zlepšili výsledky liečby pacientov s mnohopočetným myelómom (MM).

Avšak tento liečebný režim nemôžeme poskytnúť všetkým pacientom. Sú to predovšetkým komorbidity a vulnérabilní pacienti, často starší ako 65 rokov, ktorí nie sú vhodní na ASCT pre zlú toleranciu a významnú toxicitu spojenú s procesom HD/ASCT. Títo pacienti však môžu mať benefit z nových liekov, ako sú bortezomib, lenalidomid alebo thalidomid, ktoré v kombinácii s inou cytotoxickou terapiou alebo steroidmi sú v súčasnosti odporúčané ako iniciálna liečba novodiagnostikovaných na transplantáciu nevhodných pacientov. Tieto lieky majú tiež kľúčovú úlohu v udržiavacej terapii a môžu byť použité aj u chorých s relabovaným alebo refraktérnym (R/R) (1, 2, 4).

## Iniciálna liečba novodiagnostikovaných pacientov s MM nevhodných na transplantáciu

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) odporúčania preferujú 5 režimov v iniciálnej liečbe pacientov nevhodných na ASCT. Štyri z nich – MPT (melfalan, prednison a thalidomid), Rd (lenalidomid plus nízкодávkovaný dexamethazon),

Obrázok 1. Nové lieky v indukčnej liečbe pacientov nevhodných pre transplantáciu



VMP (bortezomib, melfalan a prednison) a MPR (lenalidomid, melfalan a prednison) sú odporúčané na základe evidence base ako kategória I (1, 3, 4). Prehľad liečebných režimov indukčnej terapie na transplantáciu nevhodných pacientov je na obrázku 1.

## Režimy s thalidomidom

MPT bol porovnávaný s MP v 6 klinických randomizovaných štúdiách a prehľadná metaanalýza bola publikovaná v roku 2011 Fayersom et al. (11). Vyhodnotených bolo 1 685 pacientov, kde medián celkového prežívania (OS) bol 39,3 mesiaca v režime MPT v porovnaní s 32,7 mesiaca v režime MP (**rozdiel bol 6,6 mesiaca**). Crusoe a spolupracovníci nedávno prezentovali predbežné výsledky a ukázali zlepšenie času bez progresie ochorenia (PFS) v režime MPT alebo v režime cyklofosfamid, dexamethazon a thalidomid (CDT) v porovnaní s kombináciou thalidomid + dexamethazon (TD) u 60 novodiagnostikovaných MM pacientov (10, 12, 19).

## Režimy s lenalidomidom

Lenalinomid a nízкодávkovaný dexamethazon (Rd) ako iniciálna liečba na transplantáciu nevhodných kandidátov je podporovaná výsledkami subanalýzy fázy 3 ECOG E4A03 klinickej štúdie koordinovanej Rajkumarom et al. (5). V tejto štúdií bolo vyhodnotených 445 pacientov (50 % starších ako 65 rokov alebo viac) a výsledky ukázali, že kombinácia Rd (lenalidomid + LD dexamethazon) viedla k signifikantne lepšiemu jednoročnému celkovému prežívaniu a priaznivejší bol aj profil toxicity v porovnaní s kombinovaným režimom lenalidomid a vysokodávkovaný dexamethazon (Len-HD-Dex). Vyššia toxicita v skupine s HD-Dex bola zodpovedná aj za vyššiu mortalitu. MPR sa teda zdá efektívnejší na liečbu novodiagnostikovaných pacientov s vekom nad 65 rokov alebo starších. Klinické štúdie MM-009 a MM-010 ukázali na významnú efektívnosť lenalidomidu u starších

**Tabuľka 1.** Porovnanie najlepšej odpovede na liečbu v klinickej štúdií MM-015

Najlepšie ORRa	MPR-R N = 152	MPR N = 153	MP N = 154	P hodnota (MPR-R vs MP)
ORR	77 %	67 %	49 %	< 0,001
CRb	18 %	13 %	5 %	< 0,001
≥ VGPRc	32 %	33 %	11 %	< 0,001
PR	45 %	34 %	37 %	---
Progresia ochorenia	0 %	1 %	0 %	---
Medián času do prvej odpovede – mesiace	1,9	1,9	2,8	< 0,001

a. Hodnotená podľa kritérií EBMT 1, b. Imunofixácia negatívna s alebo bez potvrdenia infiltrácie KD, c. VGPR: > 90 % redukcia M-proteínu, CR – kompletná remisia, VGPR – veľmi dobrá parciálna remisia, PR – parciálna remisia, ORR – celková odpoveď

pacientov s relabovaným/refraktérnym MM (5, 11). **V ďalšej klinickej štúdií MM-015 bola potvrdená významná efektivita kombinácie MPR (melfalan, prednison, lenalidomid) vs MP v primoterapii u pacientov starších ako 65 rokov.** Výsledky zároveň potvrdzujú, že pokračovanie v udržiavacej liečbe s lenalidomidom viedlo jednoznačne k lepším výsledkom. Porovnanie výsledkov liečby MPR-R verus MPR a MP u pacientov s vekom 65 – 75 rokov (medián follow up 30 mesiacov) je v tabuľke 1.

### Režimy s bortezomibom

Po pridaní bortezomibu k MP sa ukázala vyššia efektivita potvrdená fázou 3 VISTA klinickej štúdie, ktorá vyhodnotila 682 pacientov s novodiagnostikovaným na transplant nevhodným MM. Po mediáne sledovania 16,3 mesiaca, kombinácia **VMP** produkovala signifikantne dlhší čas do progresie (TTP), vyšší počet kompletných remisií (CR) a lepšie OS v porovnaní s MP (tabuľka 2). V roku 2011 boli prezentované dlhodobé výsledky tejto klinickej štúdie. **Po 5 rokoch sledovania bol medián OS 56,4 mesiaca vs 43,1 mesiaca pre MP (rozdiel, 13,3 mesiaca).** Redukcia rizika úmrtia bola o 31 % a 5-ročné OS bolo 46,0 % pre VMP a 34,4 % v ramene MP (17, 20). **OS v ramene VMP bolo dosiahnuté aj u pacientov starších ako 75 rokov** (obrázok 2). Čas do ďalšej liečby (TNT) a interval bez potreby liečby (TFI) boli signifikantne dlhšie vo VMP vs MP a nebol žiaden rozdiel vo výskyte sekundárnych malignít. **V súčasnosti je kombinovaný chemoterapeutický režim VMP (velcade, melfalan, prednison) odporúčaný ako štandardná liečba chorým s MM > 65 rokov.**

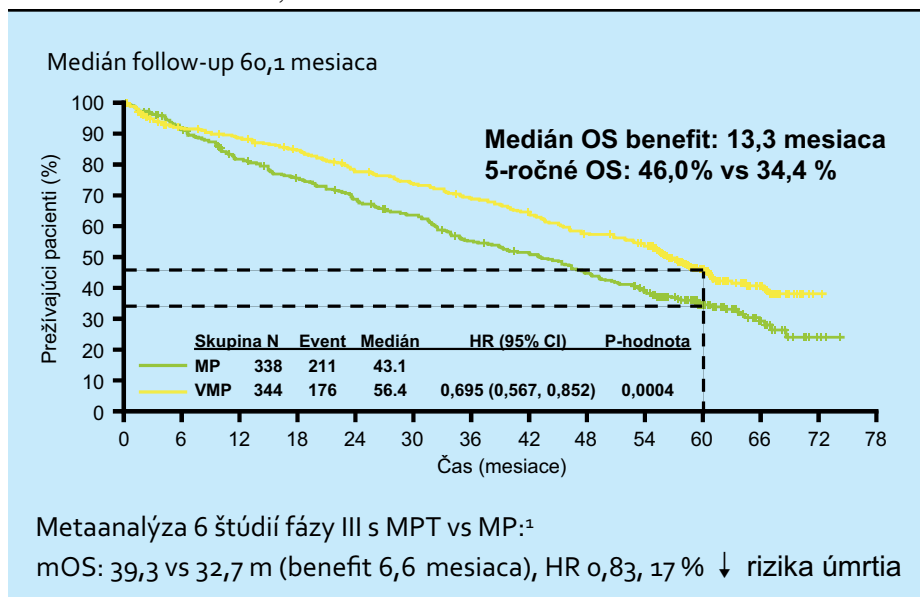
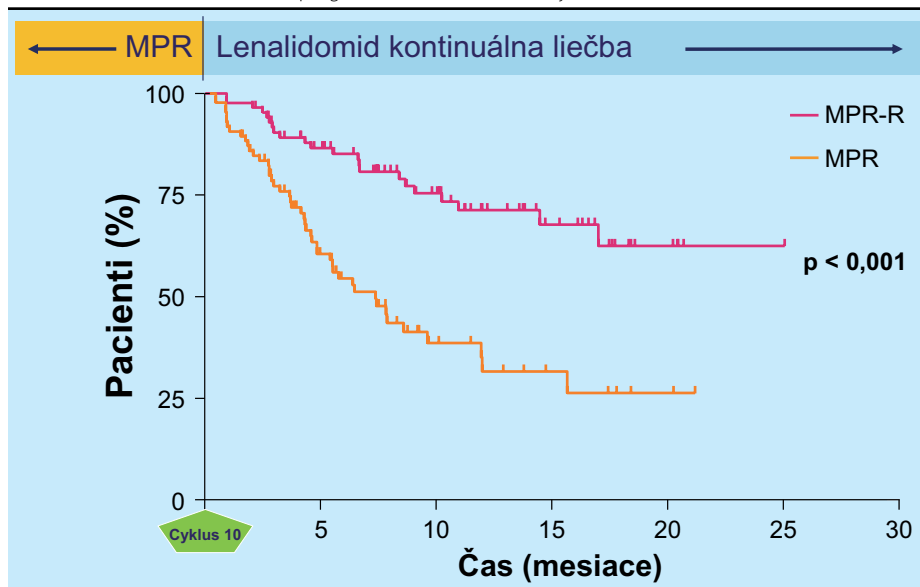
### Udržiavacia liečba

Význam udržiavacej liečby je v súčasnosti nepochybne prospešný pre všetky skupiny chorých s MM. Preto po iničiálnej liečbe udržiavacia terapia s novými liekmi by mala byť významnou komponentou liečebných režimov, pokračovaním v liečbe zvlášť u pacientov

**Tabuľka 2.** Výsledky klinickej štúdie VISTA: dosiahnuté odpovede

	VMP (n = 337)	MP (n = 331)	P hodnota
ORR (CR+PR)	71 %	35 %	< 10-6
CR (IF-)	30 %	4 %	< 10-6
PR	40 %	31 %	
MR	9 %	22 %	
SD	18 %	40 %	

Odpovede na základe EBMT kritérií  
CR je spojená s predĺžením OS

**Obrázok 2.** VISTA: finálna analýza OS31 % zníženie rizika úmrtia vo VMP**Obrázok 3.** 69 % redukcia rizika progresie ochorenia v klinickej štúdií MM-015

nevhodných na transplant. Publikované údaje udržiavacej liečby s thalidomidom u dospelých nevhodných na ASCT nedokázali zlepšenie v OS a liečba bola spojená s vysokou toxicitou (19). Aj súčasné NCCN odporúčania diskutujú iba o bortezomibe a lenalidomide v udržiavacej liečbe, ale nie o thalidomide (18, 19, 20).

Palumbo et al. (13) prezentovali výsledky klinickej štúdie, kde porovnávali **MP, MPR** a MPR plus pokračujúca udržiavacia liečba s lenalidomidom (**MPR-R**) u 459 pacientov. Výsledky fázy III tejto klinickej štúdie (**MM-015**), ktorá sa začala v roku 2010, ukázali, že MPR-R režim viedol k vyššiemu PFS v porovnaní s MP. Ak porovnávali

MPR s MPR-R, výsledky v ramene s udržiavacou liečbou s lenalidomidom ukázali štatisticky významnú redukciu rizika progresie o 69 % v porovnaní s MPR + placebo. **U pacientov s vekom od 65 – 75 rokov v režime MPR v porovnaní s MP boli dosiahnuté jednoznačne lepšie výsledky a autori uvádzajú, že MPR-R kombinácia v porovnaní s MPR je významným benefitom pre všetkých pacientov vrátane staršej populácie.** (Obrázok 3) (13, 20).

Režimy s bortezomibom v udržiavacej terapii u pacientov nevhodných na transplant sú súčasťou viacerých klinických štúdií. Mateos et al. (20) hodnotili 2 režimy udržiavacej terapie (bortezomib plus thalidomid **(VD)** a bortezomib plus prednison **(VP)**) u 178 starších pacientov iniciálne liečených VMP alebo VTP. Oba režimy zvýšili počet CR od 24 % bezprostredne po iniciálnej liečbe do 42 % po mediáne sledovania 34 mesiacov. Medián PFS bol u pacientov liečených udržiavacou terapiou 35 mesiacov a medián OS bol 60 mesiacov. Trend k dlhšiemu PFS bol pri **VT** verzus **VP**, ale **VT** kombinácia bola asociovaná s vyšším výskytom nehematologickej toxicity (20).

Podľa IMWG (International Myeloma Working Group) konsenzu z roku 2012 venovanému udržiavacej terapii musí byť rovnováha v očakávanom benefite liečby a riziku jej vedľajších účinkov (14, 15).

Voľba udržiavacej liečby by mala byť prísne individuálna, pretože zatiaľ neexistujú pre udržiavaciu liečbu žiadne štandardy.

### Liečba pacientov s vysokým rizikom

Pri voľbe indukčnej terapie je dôležité vždy vyhodnotenie prognostických kritérií, ktoré nám ukazujú na veľkosť nádorovej masy (IPI), ako aj agresivitu malígneho klonu. Za vysokorizikových sú považovaní aj pacienti s detekovanými genetickými zmenami, ako sú t(4,14), t(14,16) a delécia chromozómu 17p. Podobne delécia chromozómu 13, hypoploidia alebo komplexný karyotyp znamenajú nepriaznivú prognózu. U týchto chorých je potrebné zaradiť do indukčnej liečby inhibitor proteazómu alebo lenalidomid v kombináciách **VD**, **RVD** ev. **CVD** (15, 16).

### Liečba refraktérnych a relabovaných (R/R) pacientov s MM nevhodných na transplantáciu

U pacientov s progresívnym ochorením, ktorí nemôžu byť transplantovaní, sú na základe evidence-base odporúčané nasledovné postupy: Ak sa relaps vyskytne viac ako 6 mesiacov po iniciálnej liečbe, pacienti môžu dostať

„retreatment“ predchádzajúcej terapie, ak sa v priebehu liečby nevyskytla závažná toxicita. U ostatných sú odporúčané rozličné kombinácie s novými liekmi, kortikoidmi ako aj alkylačnou látkou – bendamustinom (15, 16).

### Ďalšie aspekty liečby v súvislosti s toxicitou

Populácia pacientov nevhodných na transplantáciu je vulnerabilná s ohľadom na toxicitu súvisiacu s liečbou (vyšší vek chorých, komorbidity). Neuropatia indukovaná bortezomibom alebo thalidomidom je obzvlášť riziková u starších pacientov a diabetikov (DM). Pravdepodobnosť trombembolizmu súvisiaci s thalidomidom a lenalidomidom sa zvyšuje u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením, DM alebo pri stavoch s redukovanou mobilitou. Preto sú zavedené do liečby nové spôsoby aplikácie liekov (subkutánna aplikácia bortezomibu) alebo dlhšie intervaly medzi podávaním lieku (bortezomib i.v. 1-krát týždenne) (3). Ďalším problémom u pacientov s MM je renálna insuficiencia, preto u týchto pacientov sa odporúčajú režimy bortezomib + dexametazon. Podobne lenalidomid a dexametazon ukázal dobrú efektivitu aj u pacientov s miernym poškodením obličiek, u chorých so závažnou renálnou insuficienciou musí byť dávka lieku redukovaná (6, 8, 9). Budúcnosť liečby MM je v aplikácii ďalších nových liekov s dobrým liečebným efektom a minimálnou toxicitou, ako sú carfilzomib a pomalidomid a v personalizovanej terapii (4, 7).

### Literatúra

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2520.
2. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 585–598.
3. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 2011; 117 (18): 4696–4700.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. Version 1.2012. [online]. Available from www: <http://www.nccn.org>. Accessed January 26, 2012>.
5. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1): 29–37.
6. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat M, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 279–280.
7. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) *Blood* 2011; 18: 4519–4529.

8. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5490–5505.

9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Hematology* 2012; ASH, dec. 8-11, Atlanta: Georgia, abstr. 2012: 726.

10. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89:7 17–41.

11. Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance improves health-related quality of life (HRQoL), with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ≥65 years benefiting from delays in disease progression. *Blood* 2011; 118: Abstract 3157.

12. Crusoe E, Maiolino A, Bittencourt R, et al. A phase III study comparing thalidomide/cyclophosphamide/dexa vs thalidomide/dexa vs thalidomide/melphalan/prednisone in de novo multiple myeloma patients not eligible for ASCT. *Blood* 2011; 118: Abstract 5117.

13. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens. *Blood* 2010; 116: Abstract 622.

14. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117(18): 4701–4715.

15. Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *Hematology* 2012, 54th ASH, Atlanta: Georgia, Dec. 8-11: 342–349.

16. Mateos MV, Gutierrez NC, Martin-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.

17. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. for the VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 906–917.

18. Morgan GJ, Gregory WM, Tembe FE, et al. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma. MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119 (1): 7–15.

19. Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 1548–1554.

20. Mateos MV, Oriol A, Teruel A, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide (VT) or bortezomib plus prednisone (VP) in elderly myeloma patients included in the GEM2005MAS65 Spanish Randomized Trial. *Blood* 2011; 118: Abstract 478.

**MUDr. Adriana Kafková, PhD.**  
HEMKA, s. r. o – Hematologická  
a onkohematologická ambulancia,  
Košice  
kafkova1@post.sk

