

DOPORUČENÍ A POSTUPY

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Doplňek č. 2 z 6/2015

Na přípravě tohoto doporučení se za Českou myelomovou skupinu podíleli:

prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA, IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové
 prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Klinika hematooonkologie, FN Ostrava a Babákova myelomová skupina
 při Ústavu patologické fyziologie LF MU v Brně
 MUDr. et Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
 MUDr. Jan Straub, I. interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha
 Doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno
 MUDr. Evžen Gregora, Interní hematooonkologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze
 a FN Královské Vinohrady, Praha
 MUDr. Miroslava Schützová, Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

Vydání doplňku č. 2 doporučení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu si vyžádaly změny v diagnostických kritériích a indikacích léčby, ke kterým došlo v posledním roce. Zejména změny diagnostických kritérií mnohočetného myelomu a tzv. „smoldering“ mnohočetného myelomu jsou tak zásadní, že nebylo možné s jejich uveřejněním čekat na další vydání celkových doporučení, které je v plánu koncem roku 2016. K určitým změnám došlo i v indikacích pro léčebné použití bortezomibu a lenalidomidu, se kterými bychom Vás chtěli v rámci tohoto doplňujícího textu rovněž seznámit.

Změny diagnostických kritérií mnohočetného myelomu

Již koncem minulého roku vydala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) aktualizovaná kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu. Úpravu do té doby platných kritérií z roku 2003 si vyžádaly zejména další pokroky v léčbě mnohočetného myelomu, dále průkaz přínosu nových zobrazovacích technik u MM a snaha zabránit poškození organismu v rámci asymptomatické fáze onemocnění při identifikaci nových rizikových faktorů. V následujícím textu shrnujeme změny, ke kterým došlo, nová kritéria jsou potom přehledně uvedena v tabulce 1.

Ke změnám došlo již v názvosloví, když symptomatický mnohočetný myelom nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický mnohočetný myelom se vrátil k původnímu názvu doutnajícího („smoldering“) mnohočetného myelomu. Ve snaze zabránit

poškození organismu bylo v rámci dosud platných CRAB kritérií doplněno k dosavadnímu posouzení renální insuficience pomocí koncentrace sérového kreatininu ještě stanovení kreatininové clearance. Tu je možné stanovit jak klasickým měřením, tak pomocí validovaného výpočtu. Ze stejného důvodu byla nově do diagnostických kritérií zařazena možnost průkazu kostního postižení pomocí moderních metod, kromě dosud standardního RTG zobrazení lze dnes využít CT, CT/PET i MRI. V rámci sledování nemocných s doutnajícím („smoldering“; asymptomatickým) MM byly nově identifikovány 3 rizikové faktory, jejichž identifikace znamená pro nemocné jejich časnou progresi do symptomatické formy onemocnění, a opravňují tak u nich zahájení léčby. Zde se významně prosadily výsledky randomizované studie španělských autorů, které prokázaly prodloužení celkového přežití při časném zahájení léčby u nemocných s doutnajícím MM, a vedly tak k oprávnění léčby nemocných s vysoce rizikovým „smoldering“ MM. Za takové nemocné jsou tedy nově považováni nemocní s více jak 60 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni, s poměrem postižených/nepostižených volným řetězcům v séru ≥ 100 a více jak jedním ložiskem skeletu větším než 5 mm při vyšetření pomocí MRI. Novým diagnostickým kritériím MM byla přizpůsobena i kritéria jeho doutnající („smoldering“) formy.

Lenalidomid

V únoru 2015 schválila Evropská léková agentura (EMA) a zároveň i Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR

Tab. 1 Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu a asymptomatického („smoldering“; doutnajícího) mnohočetného myelomu, IMWG 2014

Mnohočetný myelom
Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom¹ a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících: • známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména: – hyperkalcemie: koncentrace sérového Ca o $> 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl); – renální insuficience: snížení clearance kreatininu < 40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu > 177 μmol/l (2 mg/dl); – anémie: koncentrace hemoglobinu o > 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo < 100 g/l; – kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo PET/CT² • jedna nebo více z následujících známek maligního procesu: – zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 60\%$¹ – poměr postižených/nepostižených volným řetězcům v séru $\geq 100^3$ – > 1 ložisko při vyšetření pomocí MRI⁴ ¹Klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu k/l restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopsie kostní dřene; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota. ²Pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $< 10\%$, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřene. ³Při použití stanovení pomocí metody Freelite® (The Binding Site, Birmingham, UK). ⁴Velikost ložiska musí být minimálně 5 mm.
„Smoldering“ (doutnající, asymptomatický) mnohočetný myelom
Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií: • koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l nebo ≥ 500 mg/24hod v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10–60 % • nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza

(SÚKL) léčbu lenalidomidem (LP Revlimid) pro pacienty s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci. Registrace byla schválena na základě dat ze 3 randomizovaných, multicentrických studií fáze III – MM-015, MM-020 a ECOG E4A03 v následujícím znění:

1. Léčba lenalidomidem v kombinaci s dexametazonem nesmí začít, pokud absolutní počet neutrofilů (ANC) je $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet krevních destiček je $< 50 \times 10^9/l$. Léčba trvá do progresu onemocnění.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1.–21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexametazonu je 40 mg perorálně jednou denně v 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti mohou v terapii lenalidomidem a dexametazonem pokračovat až do progresu onemocnění nebo intolerance. Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. Pro pacienty ve věku 75 let a starší je počáteční dávka dexametazonu 20 mg/den, 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka lenalidomidu pro pacienty se středně těžkým poškozením funkce ledvin je 10 mg jednou denně.

2. Léčbu lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednizonem s následnou udržovací monoterapií lenalidomidem nelze zahájit, pokud je ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů je $< 75 \times 10^9/l$.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg/denně perorálně 1.–21. den, melfalanu 0,18 mg/kg perorálně 1.–4. den a prednizonu 2 mg/kg perorálně 1.–4. den opakovaných 28denních cyklů po dobu až 9 cyklů. Pacienti, kteří ukončí 9 cyklů, nebo nejsou schopni dokončit kombinovanou terapii kvůli intoleranci, jsou léčeni samotným lenalidomidem, 10 mg/denně perorálně 1.–21. den opakovaných 28denních cyklů až do progresu onemocnění. Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. V případě neutropenie by mělo být zváženo použití růstových faktorů.

K výše uvedenému je nutné konstatovat, že Česká myelomová skupina na základě vlastních zkušeností a výsledků analýz registru monoklonálních gamapatií, který dnes obsahuje data již více než 1 000 nemocných léčených lenalidomidem, zcela jednoznačně preferuje použití první možnosti, tj. kombinace lenalidomidu s dexametazonem. Toto léčebné schéma je dnes standardem pro použití lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu. Zcela zásadní při léčbě lenali-

DOPORUČENÉ POSTUPY

domidem je jeho kontinuální podávání do progresu onemocnění, které je podloženo výsledky registračních studií. Dlouhodobá léčba LEN/DEX vede k dalšímu zkvalitnění léčebné odpovědi ve smyslu zvýšení podílu kompletních a velmi dobrých parciálních remisí, což vede následně i k prodloužení doby do progresu a snad i celkového přežití. Kombinaci lenalidomidu s melfalanem a prednizonem považujeme za schéma zatížené neúměrně velkou toxicitou, ale i zvýšeným rizikem výskytu tzv. sekundárních primárních malignit. Česká myelomová skupina proto považuje použití této kombinace u nemocných s mnohočetným myelomem za relativně kontraindikované. Pro léčbu lenalidomidem jinak zůstávají nadále v platnosti doporučení pro léčbu lenalidomidem uveřejněná v rámci původního vydání z roku 2012 a doplnku č. 1 z roku 2014.

Bortezomib

Od 1. 6. 2015 došlo k úpravě indikačních omezení pro použití léčebného přípravku bortezomib u mnohočetného myelomu, jejichž aktuální znění proto rovněž uvádíme.

Bortezomib je hrazen:

1. v indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací hematopoetických krevetvorných buněk, a sice v kombinaci s dexametazonem nebo s dexametazonem a thalidomidem (v obou případech do podání celkové dávky 24 aplikací), u pacientů s renálním selháním rovněž v kombinaci s doxorubicinem a dexametazonem (do podání celkové dávky 12 aplikací).
2. v léčbě pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem neindikovaných k transplantaci kostní dřeně, a sice v kombinaci s melfalanem a prednizonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise podle kritérií IMWG je možné podat maximálně dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 52 aplikacím nebo do progresu onemocnění (podle toho, co nastane dříve).
3. v léčbě pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, a sice v monoterapii nebo v kombinaci s de-

xametazonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG jsou hrazeny dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 44 aplikacím nebo do progresu onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Kromě výše uvedených schválených indikací považuje Česká myelomová skupina za velmi vhodnou a účinnou i kombinaci bortezomibu a dexametazonu s cyklofosfamidem. Tento léčebný režim je vhodný jak pro použití v rámci primoterapie, tak v léčbě relapsu/progresu onemocnění. Cyklofosfamid je obecně považován za méně toxický alkylační přípravek ve srovnání s melfalanem. Uvedená kombinace (u nás se označuje jako CVD, v USA pak CyBorD) měla minimálně srovnatelnou účinnost a menší toxicitu při použití v rámci indukční léčby při srovnání s režimy RD (lenalidomid/dexametazon) a CRD (cyklofosfamid/lenalidomid/dexametazon). Pro léčbu bortezomibem jinak dále zůstávají v platnosti doporučení uveřejněná v rámci původního vydání z roku 2012.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. 2014; 15: e538-548.
2. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. 2013; 369: 438-447.
3. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. 2012; 366:1759-1769.
4. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. 2014; 371: 906-917.
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 randomised controlled trial. 2010; 11: 29-37.
6. McCormack PL. Lenalidomide: a review of its continuous use in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for stem-cell transplantation. 2015; 32: 409-418.
7. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. 2012; 156: 326-333.