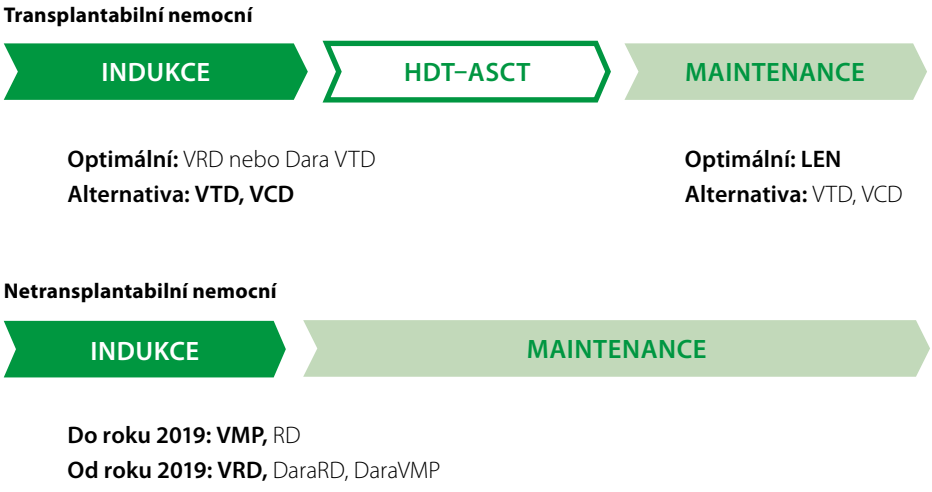
Obr. 1. *Obecné schéma léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu*



VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon
DaraVTD – daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexametazon
VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon
VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon
LEN – lenalidomid
Ixa – ixazomib
BTZ – bortezomib
VMP – bortezomib, melfalan, prednison
RD – lenalidomid, dexametazon
DaraRD – daratumumab, lenalidomid, dexametazon
DaraVMP – daratumumab, bortezomib, melfalan, prednison

Černě zvýrazněné kombinace jsou používány (mají úhradu) v době sepsání článku v podmínkách ČR.

Úvod

Léčba mnohočetného myelomu (MM) prodělala od počátku 21. století několik zásadních proměn. I nadále jsou vstupně nemocní rozlišováni na tzv. „transplantabilní", tedy jedince schopné podstoupit vysokodávkovanou terapii s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (HDT-ASCT), a nemocné tzv. „netransplantabilní", kteří z důvodu věku (obvykle > 70 let), přidružených onemocnění či celkového stavu nejsou vhodnými kandidáty intenzivní léčby.

Díky novým doporučením je k léčbě indikováno kromě aktivního onemocnění s příznaky orgánového postižení (CRAB–hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostní léze) také onemocnění v rizikové, ale dosud bezpříznakové fázi (které dosud bylo jen sledováno), na podkladě přítomnosti tzv. biomarkerů malignity, jež zahrnují infiltraci kostní dřeně ≥ 60 % klonálních plazmocytů, poměr dominantního a nedominantního volného lehkého řetězce v séru ≥ 100 a také > 1 léze (nad 5 mm) při vyšetření magnetickou rezonancí (1). V současnosti též probíhají klinické studie cílící na možnost léčby rizikového doutnajícího myelomu.

Značný posun v prognóze nemocných spočívá především v nových možnostech vstupní (indukční) terapie, zařazení léčby udržovací a též v širokém spektru nových působků, které lze použít v relapsu onemocnění. Konečně novým cílem již není dosažení jakékoli léčebné odezvy, ale pokud možno negativity minimální zbytkové choroby (minimal residual disease, MRD) v co nejhlubší míře, tedy nepřítomnosti klonálních plazmocytů na úrovni citlivosti alespoň 10^{-5} (2).

K léčbě mnohočetného myelomu můžeme v současnosti využít sedm různých tříd schválených léků: alkylační látky, kortikosteroidy, inhibitory proteasomu (PI), imunomodulační léky (IMiD), inhibitory histonové deacetylázy, monoklonální protilátky (MoAb) a selektivní inhibitory jaderného exportu (SINE) (Tab. 1). K těmto možnostem se ještě přidávají kombinované chemoterapeutické režimy, nové léky testované v klinických hodnoceních a velký rozvoj se očekává od tzv. imunoterapie, která i u multirefrakterních nemocných v pozdní fázi choroby dosahuje významného léčebného účinku.

Transplantabilní nemocní

Obecné schéma léčby transplantabilních pacientů s nově diagnostikovaným MM (obvykle do 70 let a bez limitujících komorbidit) je založeno na 3–6 cyklech indukční terapie, následné vysokodávkované léčbě a léčbě udržovací (Obr. 1). V rámci vstupního vyšetření jsou nemocní stratifikováni podle přítomnosti vysoce rizikových cytogenetických změn na jedince s vysokým rizikem a nemocné se standardním rizikem. Za vysoce rizikové cytogenetické změny jsou v současnosti považovány t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), del17p, gain 1q, mutace p53 (3).

Indukce

Indukční léčba spočívá na troj či čtyřkombinaci léků (4, 5). Základem je obvykle proteasomový inhibitor bortezomib spolu s kortikosteroidem dexametazonem s přidáním alespoň jednoho dalšího léku z jiné skupiny (6, 7).

Za optimální kombinace se v současnosti považují režimy VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon), případně Dara-VTD (daratumumab, bortezomib, thalidomid a dexametazon). Alternativami jsou pak trojkombinace VTD (bortezomib, thalidomid a dexametazon), případně VCD (bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon). Z randomizovaných klinických studií je zřejmé, že režim VTD má vyšší léčebnou odezvu než režim VCD, a přidání monoklonální protilátky daratumumabu vede k dalšímu prodloužení doby bez progrese (progression free survival, PFS) (8, 9). Samotný režim VRD dosahuje vyšší léčebnou odezvu i PFS než kombinace VTD, tyto režimy však nebyly nikdy přímo srovnávány, pouze na podkladě retrospektivních analýz (10). V současnosti probíhají klinická hodnocení, která posuzují možný přínos dalších nových léků a kombinací v indukční terapii MM, jako velmi perspektivní se jeví např. režim Dara-VRD (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazon) (11).

Vysokodávkovaná léčba a transplantace krvetvorných buněk

Vlastní vysokodávkovaná léčba s následnou podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (HDT-ASCT) se od svého zavedení v 80. letech 20. století příliš nezměnila. Základem je podání vysoké dávky melfalanu (200 mg/m^2 – MEL200), který navozuje nejvyšší procento kompletních remisí (12). Přidání dal-