

Mielóma multiplex és egyéb plazmasejtes diszkráziák

NAGY ZSOLT

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy Zsolt, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1085 Budapest, Üllői út 26., telefon: 06-20-825-8660, e-mail: nagy.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2016. február 23.

Elfogadva:

2016. március 7.

A mielóma multiplex (MM) a csontvelő leggyakoribb primer rosszindulatú daganatos megbetegedése. Elsősorban az idősek embereket érintettek, és a nemzetközi adatok szerint a férfiak körében kétszer gyakoribb, bár hazánkban a korai férfihalálzás miatt ez nem észlelhető. A betegség gyakorisága az elmúlt 60 évben közel másfélszeresére emelkedett. A betegek 5 éves túlélési aránya a 70-es évekbeli 25%-ról napjainkban 40%-ra nőtt, köszönhetően a nagy dózisu kemoterápiát követő autológ őssejtátültetésnek és az alig több mint egy évtizede bevezetésre került új mielómaellenes szerek alkalmazásának, mint az immunmodulátor (IMiD) thalidomid, lenalidomid és újabban pomalidomid, illetve a proteaszómagátló (PI) bortezomib, carfilzomib és legújabban az ixazomib. A kezelési lehetőségek száma hatalmas iramban nő, és ez nemcsak a már elfogadott gyógyszerek új kombinációinak, hanem az új gyógyszerek nagy arányú fejlesztésének is köszönhető, melyek a klinikai vizsgálatok útján a betegek számára is elérhetőek. Magyar Onkológia 60:154–163, 2016

Kulcsszavak: MGUS, SMM, MM, diagnosztika, kezelés

Multiple myeloma is the most common primary malignant disease of bone marrow. It mainly occurs among elderly people and, according to international databases, it is twice as frequent in men, however in our country this fact cannot be observed because of the high male mortality rate. The presence of this disease increased by more than one and the half times during the last 60 years. The five year survival for multiple myeloma has increased from 25% to 40% since the seventies due to high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation and the new anti-myeloma drugs which were introduced in the last decade, such as immunomodulators (IMiD) like thalidomide, lenalidomide, pomalidomide and proteasome inhibitors (PI) like bortezomib, carfilzomib, ixazomib. The number of treatment options are growing fast, and not only because of using new combinations of medications, but also due to the development of investigational products which are available for the patients by participating in a clinical trial.

Nagy Z. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. Hungarian Oncology 60:154–163, 2016

Keywords: MGUS, SMM, MM, diagnosis, treatment

BEVEZETÉS

A plazmasejtbetegségek spektruma a tünetmentes, lényegében stabil állapotoktól a klinikailag tüneteket okozó, progresszív daganatos betegségekig terjed. 2008 óta az Egészségügyi Világszervezet (WHO) osztályozása van érvényben, amely alapján 5 entitást és számos variánst különítünk el. A számos entitás és variáns közül a benignus MGUS (bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopátia) messze a leggyakoribb, míg a malignus formák közül a leggyakoribbak az MM és a WM (Waldenström-makroglobulinémia). Az MGUS, szoliter csontplazmacitóma, az aszimptomatikus és a szimptomatikus MM ugyanazon betegség természetes progressziójának aktuális állomásai. Cikkünkben ezen állomások etiológiáját, klinikai megjelenéseit, diagnosztikáját és terápiáját tekintjük át elsősorban az MGUS, parázsló mielóma (SMM) és az MM tekintetében.

MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (MGUS)

Az MGUS nem daganatos elváltozás, hanem egy állapot, mely elnevezése bizonytalan jelentőségű (aszimptomatikus) monoklonális gammopátia. Ebben az állapotban a daganatsejtek kevesebb mint 10%-át alkotják a csontvelősejteknek. Nagyon fontos a helyes diagnózis megállapítása, megkülönböztetve az aktív vagy szimptomatikus mielómát, amely már aktív kezelést igényel.

Az MGUS-ban a rutin vér- vagy vizeletvizsgálat során egy monoklonális fehérje mutatható ki. A lakosság körülbelül 1%-ánál fordul elő, de a gyakoriság a korrallal fokozatosan nő. 2014-ben az International Myeloma Working Group (IMWG) átdolgozta, illetve kiegészítette a plazmasejtes betegségek, így az MGUS diagnosztikus kritériumait is (1.a táblázat) (1). Az MGUS-t három alcsoportra oszthatjuk a monoklonális fehérje típusa szerint: nem IgM-, és könnyűlánc-MGUS. Az átmenet kockázata az MGUS állapottól az aktív daganatos állapotba nagyon alacsony, 1% évente. A progresszió rizikófaktorai az 1,5 g/dl-t meghaladó M-fehérje-koncentráció, a nem IgG altípus és a kóros szabad könnyűlánc (FLC) arány (2. táblázat) (2). Az IgM MGUS WM-be, illetve ritkábban limfómába vagy könnyűlánc-amiloidózisba (AL) progrediálhat. A könnyűlánc-MGUS könnyűlánc-mielómába, AL-be vagy könnyűlánc-depozíciós betegségbe alakulhat át. MGUS másodlagosan is kialakulhat. Klinikai szempontból az MGUS premalignus, benignus állapot, ahol szervkárosodás még nem jelent meg. Azonban ez a meghatározás úgy tűnik, hogy a jövőben már nem érvényes. A monoklonális gammopátia szignifikáns vesekárosodással (MGRS) és a monoklonális gammopátia szignifikáns csonteltérésekkel (MGSS) már ma is kiválik az MGUS halmazból, de az okulopátia, neuropátia, koagulopátia, autoimmun betegség, dermatopátia is jóval gyakrabban szövődik MGUS-sal, így a legújabb terminológia szerint az MGUS-t sem tarthatjuk klinikai szempontból aszimptomatikusnak (3).

A vesekárosodás meghatározó kritérium, csak a 177 $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb szérumkreatinin-érték felett tartható a mielóma következményének, és a jelenlegi ajánlások a vesekárosodást nem osztályozzák tovább. A hiperkalcémia okozta akut tubuláris nekrozis, az AL, a Randall-típusú monoklonális immunglobulin-depozíciós betegség és a könnyűlánc proximális tubulopátia Fanconi-szindrómával vagy anélkül ismertén társulhatnak mielómával. Az öntvénynefropátián (cast nephropathia) és a hiperkalcémián kívül a többi veseeltéréshez nem szükséges mielómának is jelen lennie, így amennyiben a monoklonális fehérje és a vesekárosodás között a kapcsolat igazolható, az MGUS terminológia nem érvényes többé, és az MGRS használandó. A betegség diagnózisához elengedhetetlen a vesében a monoklonális depozitumok kimutatása vesebiopsziával, majd a betegség kezelése is szükségesszerű.

A másik ma már jól körülhatárolt csoport a szignifikáns vázrendszeri eltérésekkel (MGSS) bíró betegek. Epidemio-

1.a TÁBLÁZAT. IMWG MGUS diagnosztikus kritériumok

Szérum monoklonális fehérje <30 g/l
Csontvelői plazmasejt <10%
Myeloma defining event (MDE) vagy amiloidózis (vagy Waldenström-makroglobulinémia IgM-MGUS esetén) hiánya

Legalább egy a következő biomarkerek közül:
klonális csontvelői plazmasejtarány $\geq 60\%$
érintett/nem érintett szérum szabad könnyűlánc arány ≥ 100
MR-vizsgálattal >1 fokális lézió

1.b TÁBLÁZAT. IMWG SMM diagnosztikus kritériumok

Szérum monoklonális fehérje (IgG vagy IgA) ≥ 30 g/l vagy vizelet monoklonális fehérje ≥ 500 mg/24 óra és a klonális csontvelői plazmasejtek aránya 10–60% és

Myeloma defining event (MDE) vagy amiloidózis hiánya

1.c TÁBLÁZAT. IMWG MM diagnosztikus kritériumok

Klonális csontvelői plazmasejtarány $\geq 10\%$, vagy biopsziával igazolt csont- vagy extramedulláris plazmacitóma és egy a következő mielómameghatározó események közül:

- MDE: MM-hez köthető célszervkárosodás (CRAB):
(C) Hiperkalcémia (szérumkalcium $>0,25$ mmol/l a normálérték felett vagy $>2,75$ mmol/l)
(R) Vesekárosodás (kreatinin >177 $\mu\text{mol/l}$)
(A) Anémia (hemoglobin >2 g/dl a normálérték alatt vagy <100 g/l)
(B) Csontérintettség (≥ 1 oszteolitikus lézió RTG-, CT- vagy PET-CT vizsgálattal)

Legalább egy a következő biomarkerek közül:
klonális csontvelői plazmasejtarány $\geq 60\%$
érintett/nem érintett szérum szabad könnyűlánc arány ≥ 100
MR-vizsgálattal >1 fokális lézió

lógiai evidencia, hogy az MGUS-betegek törési rizikója szignifikánsan magasabb, és köztük gyakoribb az oszteoporózis (4). Szintén új keletű megfigyelés, hogy a mielómás betegekhez hasonlóan két, csontrendszeri hatásokkal bíró citokinnek a szintje is emelkedett (CCL3/MIP-1alfa és DKK1) (5). Ugyanakkor semmilyen ajánlás nem foglalkozik ezen eltérések kezelésével, megelőzésével, diagnózisával. Az világos, hogy ezen MGUS-betegek antireszorptív szerekekkel való kezelése a progressziót plazmasejtes betegségbe nem lassítja, azonban a törési rizikót csökkenti.

PARÁZSLÓ MIELÓMA (SMOLDERING MULTIPLE MYELOMA, SMM)

A parázsló mielóma köztes klinikai állapot az MGUS és a plazmasejtes mielóma között, és az első öt évben 10% körüli progressziós rizikóval jellemezhető az MM kialakulása (2). Az SMM biológiai szempontból heterogén, a klinikai szempontból meghatározható betegek egy része a premalignus MGUS-csoportozásba, míg egy másik jól jellemezhető csoport az ún. CRAB-tüneteket (hiperkalcémia, veseelégtelenség, anémia, csontléziók) nem mutató malignus betegséghez áll közelebb. A csoportok transzformációs rizikójának a megbecsülésére az utóbbi években számos prognosztikai modellt dolgoztak ki (6). Az MGUS-hoz hasonlóan a diagnózishoz elengedhetetlen a mielómát meghatározó események (MDE) hiánya, de a monoklonális fehérje mennyisége és a csontvelői plazmasejt (BMPC) arány magasabb, az előbbi 3 g/dl, míg az utóbbi 10% feletti (1.b táblázat). Korábban egy csoportba tartoztak a lassan progrediáló, és a 2 éven belül 80% eséllyel mielómába transzformálódó, ultramagas rizikójú SMM-betegek is. Ez utóbbi csoportot ma már mielómának tartjuk, és ennek megfelelően kell kezelni is (7). A rizikóbecslésre a legelterjedtebb modell a 3 g/dl feletti M-fehérjét, a kóros könnyűláncarányt és a 10% feletti csontvelői plazmasejtarányt veszi figyelembe (2. táblázat) (8). A jelenlegi ajánlások szerint az SMM nem

2. TÁBLÁZAT. MGUS-rizikó becslése az M-fehérje mérete, típusa és a könnyűláncarány alapján

	KÓROS RIZIKÓ-FAKTOROK SZÁMA	PROGRESSZIÓ ABSZOLÚT RIZIKÓJA
Alacsony	0	2%
Alacsony-közepes	1	10%
Magas-közepes	2	18%
Magas	3	27%

kezelendő, azonban a Spanyol Mielóma Csoport vizsgálata szerint a magas rizikóval bíró betegek jól járhatnak a már ebben a stádiumban elindított kezeléssel, de az ma csak klinikai vizsgálat keretében ajánlott (9).

PLAZMASEJTES MIELÓMA

A plazmasejtes mielóma – régebbi elnevezése szerint mielóma multiplex (MM) – a csontvelő plazmasejtes daganata, a WHO 2008-as osztályozása szerint érett perifériás B-sejtes neoplazma. A mielóma multiplex a csontvelő leggyakoribb primer rosszindulatú daganatos megbetegedése. A betegség gyakorisága az elmúlt 60 évben közel másfélszeresére emelkedett. A betegek 5 éves túlélési aránya a 70-es évekbeli 25%-ról napjainkban 40%-ra nőtt (10).

Epidemiológia, etiológia

A plazmasejtes mielóma elsősorban idős korban fordul elő, a diagnózis felállításakor az átlagos életkor 70 év, a betegek kevesebb mint 2%-a 40 év alatti. A rosszindulatú daganatok 1, míg a hematológiai daganatok 13%-át teszi ki. Európában a betegség incidenciája 4,5–6/100 000/év, a mortalitása pedig 4,2/100 000/év. Hazánkban pontos adatok nincsenek, de az európai és az USA-beli incidenciát is figyelembe véve, kb. 400–450 új esettel, és egy adott időszakban kb. 1500 élő, gondozott mielómás beteggel számolhatunk. A betegség oka még nem ismert, azonban számos kockázati tényező ismeretes, mint az MGUS, genetikai okok, tartós immunstimulus, autoimmun betegség, ionizáló sugárzás, kémiai ágensek, festékek, oldószerek, valamint vírusok (HIV, HHV8 stb.) (11).

Tünetek, diagnosztika, a betegség követése

Napjainkban a betegek diagnózisa a korábbiaknál korábbi stádiumban történik. Elsősorban idős betegeken jelentkező hátfájdalom vagy ismeretlen okú vérszegénység esetén azonnali vizsgálat javasolt mielóma irányába, de sok esetben a betegség bizonytalan tüneteket okozhat, amely először más betegség tüneteinek látszik, késleltetve a helyes diagnózist. Leggyakoribb klinikai megnyilvánulásai az anémia, a fokozott fertőzéshajlam, a litikus vagy oszteopénias csontfolyamatok és a vesekárosodás (12). 2014-ben az IMWG átdolgozta, illetve kiegészítette az MM diagnosztikus kritériumait (1.c táblázat) (1). Az MM jelenlegi diagnózisa megköveteli egy vagy több mielómát meghatározó esemény (MDE) meglétét. Az MDE tartalmazza a már korábban is ismert CRAB-jellemzőket, és azokat a biomarkereket, melyek legalább 80%-os arányban megjósolják a célszervkárosodás progressziójának a rizikóját. A korábbi kritériumok közül az M-fehérje kikerült, így a könnyűlánc- és a nem szekretoros mielóma is könnyebben beilleszthető a diagnosztikus algoritmusba.

A mielóma gyanúja esetén elvégzendő standard vizsgálatokat a 3. táblázat tartalmazza (13). A 2015-ben megjelent National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klinikai ajánlása már javasolja az interfázis fluoreszcens *in situ* hibridizációs technikával (iFISH) detektált kromoszómaeltérések (CA), elsősorban a 13-as deléció, 17p13-deléció, t(4;14) és a t(11;14) transzlokációk és az 1q21-amplifikáció meghatározását is a diagnóziskor (www.nccn.org.). Az ajánlás kortól függetlenül javasolja a citogenetikai vizsgálatot, de ez számos országban, sajnos hazánkban is csak a transzplantációra

3. TÁBLÁZAT. MM diagnosztikus lépések

ANAMNÉZIS	FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT
Minőségi és mennyiségi vérkép	Radiológiai vizsgálat:
BUN, kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta (GFR)	Csontrendszeri RTG
Szérumkalcium (korrigált)	MRI
Szérumfoszfát	PET-CT
Szérumalbumin, összfehérje	
B2-mikroglobulin	
LDH	
Vörösvértest-süllyedés	
24 órás vizelet Bence–Jones-fehérje ürítés	
Szérum-immunglobulinok	Csontvelő-biopszia és -aspiráció
- mennyiségi (IgG, IgM, IgA, IgD)	Hematopatológia
- szérum- és vizeletfehérje elektroforézis (SPEP és UPEP)	BMPC, %
- szérum- és vizelet-immunfixáció	Cellularitás
- szérum- (és esetleg vizelet-) SFLC (kappa, lambda)	Ploiditás
	Citogenetika
	FISH

alkalmas betegek esetén történik rutinszerűen. Ugyancsak javasolt elvégezni minden relapszus esetén, főleg, ha az korai. Kivizsgálásakor teljes vázrendszeri vizsgálatnak is kell történnie a csontrendszeri szövődmények detektálására. A vázrendszeri RTG általánosan elfogadott, mint elsőként választandó vizsgálat. Azonban ez a metodika csak a pozitív betegek azonosítására alkalmas, akiknél a trabekuláris csontállomány vesztese meghaladta a 20%-ot. Amennyiben a beteg tüneteire a kétirányú szummációs röntgenfelvétel nem ad magyarázatot, az új IMWG-ajánlás szerint szükség esetén alacsony dózisu, kontrasztanyag nélküli teljestest-CT-, -MR-, esetleg PET-vizsgálattal kell kiegészíteni (14). Csontizotóp-vizsgálat, illetve a lokalizációt pontosabban jelölő SPECT-vizsgálatok mielómában a csökkent oszteoblasztaktivitás miatt nem informatívak, ne végezzük. Hasznos lehet az oszteodenzitóméterrel (ODM) detektált gravis és diffúz csontvesztés is, de csak a betegség gyanújának felvetéséhez, a diagnosztikában nincs szerepe. Ehhez hasonlóan oszteoporózis, kompressziós csigolyatörés, litikus léziók hiánya nem elegendő a mielómás csontbetegség kimondásához. CT-vizsgálattal azok a léziók is kimutathatók, melyek a röntgenfelvételen nem azonosíthatók. Pontos megítélhető a csonton kívüli terjedés és a hagyományos röntgennel nehezen kimutatható törés. Az MRI a legérzékenyebb a mielómás góccok kimutatásában, valamint fontos szerepe van a gerincvelő-érintettség igazolásában. Az egésztest-MRI pedig egyszerre mutatja a folyamat kiterjedését. Az MRI-n detektált, 5 mm-nél nagyobb fokális léziók száma prognosztikai és diagnosztikus információkat is hordoz, hiszen 1 lézió felett már MDE-nek minősül (15). A PET/PET-CT nem a rutindiagnosztika része, de hasznos

olyan relapszus kimutatásában, amikor más diagnosztikai eljárás nem vezet eredményre. A veseérintettség csak akkor tekinthető MDE-nek, amennyiben könnyűlánc öntvény-vesebetegség áll fenn, minden egyéb, M-fehérjéhez kapcsolható vesebetegség külön betegségként kezelendő. Vesebiopszia szükséges a nefropátia hátterében álló ok tisztázására, különösen, ha az érintett könnyűláncszint kisebb mint 500 mg/l. Ugyancsak nem MDE a hiperviszkozitás, a szisztémás AL, a perifériás neuropátia és a visszatérő bakteriális fertőzések.

A betegség aktivitásának monitorozására és a terápiás válasz megítélésére a szérum M-fehérje-szintje a legalkalmasabb. Könnyűláncot szekretáló betegek esetén a 24 órás vizelet Bence–Jones-fehérje ürítés mérésével követhetjük a betegséget, míg oligoszekretoros mielóma esetén a kóros FLC-arány és az érintett FLC 100 mg/dl-t meghaladó szintje az iránymutató. E vizsgálatok általánosságban minden terápiás ciklus után elvégzendők. Nem szekretoros mielóma esetén csak a csontvelői plazmasejtszám és a célszervkárosodás monitorozásával mérhetjük a terápia hatásosságát. Extramedulláris mielómában a képpalkotó vizsgálatokkal (CT, MRI, PET-CT) ítéljük meg a beteg állapotát. A fenti vizsgálatok alapján a beteg által elért választ kategorizáljuk (4. táblázat). Újabban a minimális reziduális betegség potenciálisan gyógyítható betegségekben már elfogadott mérése mielómában is hasznos biomarkernek bizonyul a különböző

4. TÁBLÁZAT. Terápiás válasz IMWG-kritériumok szerinti meghatározása

Molekuláris komplett válasz (mCR): sCR + 10^{-5} érzékenységű PCR-technikával nem detektálható allélspecifikus oligonukleotidok
Immunfenotipikus CR (iCR): sCR + a csontvelő több mint 1 millió sejtjének több mint 4 színű áramlási citometriás vizsgálatával nem mutatható ki kóros PC
Stringent CR (sCR): CR + normális FLC-arány + nem detektálható klonális plazmasejt a csontvelő immunhisztokémiai vagy immunfluoreszcens vizsgálatokor
Komplett válasz (CR): Immunfixációval nincs kimutatható M-fehérje a szérumban és a vizeletben (nem szekretoros mielóma esetén normális FLC-arány) + nincs extramedulláris plazmacitóma + BMPC 5% alatt
Nagyon jó részleges válasz (VGPR): szérumban vagy vizeletben M-fehérje kimutatható immunfixációval, de elektroforézissel nem, vagy >90%-os szérum-M-fehérje-szint csökkenés és/vagy a vizelet-M-fehérje <100 mg/24 óra
Részleges válasz (PR): >50% szérum-M-fehérje csökkenés és >90% M-fehérje-csökkenés a 24 órás vizeletben, vagy vizelet-M-fehérje <200 mg/24 óra
Stabil betegség (SD): sem CR, sem VGPR, PR vagy PD
Progresszív betegség (PD): 25%-os emelkedés a legalacsonyabb válaszhoz képest: szérum-M-fehérje (minimum >0,5 g/dl), vizelet-M-fehérje (minimum >200 mg/24 óra), BMPC % (minimum >10%), FLC-arány (minimum >10 mg/dl), vagy a régi csontléziók méretének növekedése, vagy új csontlézió, vagy lágyszövet-plazmacitóma, vagy más okkal nem magyarázható hiperkalcémia

kezelési stratégiák hatékonyságának a mérésére, terápiás döntések meghozásában és az átlagos túlélés (OS) jóslására [16]. Napjaink feladata az MRD-mérés standardizálása, költséghatékonyra és megfelelő érzékenységgé tétele. Egyelőre áramlási citometria, FISH, allélspecifikus PCR és NGS technikák ismertek. Az MRD bevezetése mielómában a CR fogalmának újraértelmezéséhez és két, határozottan elkülöníthető, MRD-pozitív és -negatív válasz csoport létrejöttéhez vezetett, élesen elkülönülő progressziómentes és átlagos túléléssel [16].

Staging, prognosztika, rizikóbecslés

A beteg prognózisát a klinikai stádium, a citogenetikai eltérések, valamint a kezelésre adott válasz határozzák meg döntően. Az MM súlyosságát a betegség biológiája határozza meg több tényezőn keresztül. A daganat agresszivitásának legfontosabb előjelzője a genetikai eltérések a mielómasejtben. Az iFISH-vizsgálattal detektált CA alapján ma minden újonnan diagnosztizált beteget magas, közepes vagy standard rizikóba csoportosítunk [17]. Magas rizikójú a betegek 1%-a, ide tartozik a t(14;16), t(14;20) transzlokáció és a 17p-deléció. E betegek mielómája agresszív, a legrövidebb, átlagosan 24 hónapos túléléssel, így ezek a betegek igénylik a legagresszívebb kezelést is. A mielómás betegek 10%-a közepes rizikójú t(4;14) transzlokációval, akik megfelelő kezeléssel a standard betegek életkilátásaival megegyező OS-t érhetnek el. Standard rizikójú minden beteg, aki nem tartozik az előbbi két csoportba. Megfelelően megválasztott kezeléssel az OS a 8-10 évet is elérheti. A legutóbb megjelent IMWG-ajánlásig az ISS (International Staging System), mely a szérumalbumin- és a béta-2-mikroglobulin-értékek alapján a betegeket 3 prognosztikai csoportba osztotta, általánosan elfogadott és használt volt a betegségstádium meghatározására [18]. Az új R-ISS a már vázolt ISS mellett az iFISH-vizsgálat eredményét és az LDH-szinteket is tartalmazza, amely a mai kezelési szokásokhoz megfelelőbb prognosztikai képet nyújt, így széleskörű elterjedése várható és kívánatos is [5. táblázat].

AZ MM KEZELÉSE

A kezelés mai alapelve, hogy elérjük a maximális túlélési időt úgy, hogy az életminőséget a legkevesbé rontsa a betegség vagy a terápia. Az újabb kezelési lehetőségek alkalmazásával a CR elérése, amely mellett a leghosszabb túlélés várható, már reális cél, azonban ez nem jelenti azt, hogy hosszú távon ezzel minden beteg jól jár. Azt is figyelembe kell vennünk, hogy az így elért magasabb CR-arány ugyan megnöveli a progresszióig eltelt időt és a progressziómentes túlélést, de a betegek nagy része ekkor sem daganatmentes, és a randomizált vizsgálatokban is ellentmondó eredmények születtek az átlagos túlélés meghosszabbodása tekintetében [19].

Az újonnan diagnosztizált beteg kezelésének kiválasztása alapvetően attól függ, hogy alkalmas-e a nagy dózisu terápia (high-dose therapy, HDT) és összejtájtöltetésre (SCT) vagy

5. TÁBLÁZAT. Az új R-ISS stagingrendszer

PROGNOSZTIKAI FAKTOROK	KRITÉRIUMOK
ISS-stádium	
I.	szérumalbumin >3,5 mg/dl, szérum-béta-2-mikroglobulin <3,5 mg/l
II.	nem ISS I vagy III
III.	szérum-béta-2-mikroglobulin >5,5 mg/l
CA iFISH-vizsgálattal	
Magas rizikó	t(14;16) és/vagy t(14;14) transzlokáció és/vagy 17p-deléció
Standard rizikó	nincs magas rizikójú CA
LDH	
Normális	szérum-LDH a normális felső határ alatt
Magas	szérum LDH a normális felső határ felett
R-ISS	
I.	ISS I. stádium és standard CA és normális LDH
II.	Nem R-ISS I és II
III.	ISS III. stádium és/vagy magas LDH, vagy magas rizikójú CA

nem. Széleskörűen ennek eldöntése a beteg preferenciáján, biológiai életkorán (általánosan 65-70 éves korig) és az általános állapotán alapul. Az, hogy a transzplantáció mikor történjen, korán, már az indukciós kezelés végén, amely jelenleg a standard, vagy később, a mentő kezelési stratégia részeként a már korábban legyűjtött és tárolt összejtekkel, napjainkban intenzív kutatások tárgya [20]. Az új típusú szerekkel végzett indukciós kezeléseket adatainak retrospektív elemzése azt sugallja, hogy a késői transzplantáció nem jelent prognosztikai hátrányt [21]. Napjainkban számos tengerentúli és európai munkacsoport végez e kérdésben randomizált vizsgálatot (NCT01191060, NCT01208766), azonban jelenleg ezek eredményei még nem elérhetőek. Magyarországon jelenleg az indukciós kezelést lezáró ASCT az ajánlott, annál is inkább, mert az összejtájtöltés meglehetősen problematikus. Egy francia kutatócsoport randomizált vizsgálatban mutatta ki, hogy a tandem transzplantáció az elsővonalbeli kezelés esetén előnyösebb az egyszereshez képest, bár ez csak azokra a betegekre volt érvényes, akik az első transzplantáció után még VGPR-be („very good partial response”) sem kerültek [22]. Napjainkban az elérhető randomizált vizsgálatok elemzése alapján kimondható, hogy a tandem ASCT átlagos túlélés tekintetében nem múlja felül az egyszerit, bár az eseménymentes túlélés és általános válaszarány tekintetében igen, így ez ma standard eljárásként nem javasolt [23]. Mivel az ASCT túlélési előnyét mutató vizsgálatok java része az új típusú kezeléseket bevezetését megelőző időkből származik, néhány munkacsoport a jelenlegi szerekkel végzett kezeléseket eredményei alapján az ASCT standard kezelési indikációját is megkérdőjelezi napjainkban, azonban ennek eldöntésére is randomizált vizsgálatok eredményei szükségesek.

Elsővonalbeli indukciós kezelés ASCT előtt

Az immunmodulátorok és proteaszómagátlók standard szerekek kombinálva magasabb válaszarányokat eredményeztek, mint a korábbi vinkrisztin-doxorubicin-dexametazon kombináció, így napjainkban 70% felett bortezomib-dexametazon alapú kezelést alkalmazunk [24]. A kettős kombinációk mindegyike rosszabb remissziós arányokat eredményezett, így ezek ma nem javasoltak. A hármas kombinációk további kiegészítése sem javasolt, mivel ez a remissziós arányt nem növelte tovább, de a toxicitást és a kezelés költségét igen. A hármas kombinációk tekintetében az elmúlt év végéig nem jelent meg összehasonlító randomizált vizsgálat, azonban a prospektív IFM (Intergroupe Francophone du Myelome) 2013-4 vizsgálat eredménye alapján ma már ismert, hogy a bortezomib-thalidomid-dexametazon (VTD) kezelés előnyösebb, mint a bortezomib-ciklofoszfamid-dexametazon kombináció [25]. A többi hármas kombinációval összehasonlító vizsgálat még nem született, így a revlimid-bortezomib-dexametazon, carfilzomib-revlimid-dexametazon, vagy legújabban ixazomib-revlimid-dexametazon tripletek közül a választást az elérhetőség, a mellékhatásprofil, a kezelési költség, illetve a FISH eredménye határozza meg [26]. Ez utóbbi alapján a hiperdiploid betegek inkább IMiD típusú szerekekkel, t(4;14) transzlokáció esetén proteaszómagátlóval kezelendők. A 17p-deléciós betegek kezelése továbbra is problematikus, e betegeknél, amennyiben lehetséges, allogén transzplantáció vagy klinikai vizsgálat javasolható [27]. Hazánkban minden tényezőt figyelembe véve a VTD kezelés tekinthető standardnak, általában 3-6 ciklusban az ASCT-t megelőzően, de fontos kiemelni, hogy a fixált ciklusszám helyett a legjobb válasz eléréséig folytatódjon a kezelés [28].

ASCT, kondicionáló kezelés

Az arra alkalmas beteg a standard elsővonalbeli, remissziót indukáló kezelés után 200 mg/m², idősebb vagy valamelyik szervének működésében (elsősorban vese) károsodott beteg esetében csökkentett dózissal (100-140 mg/m²) meloablatív melfalankezelést kap az autológössejt-infúzió előtt. Számos munkacsoport egyéb szereket is megpróbál integrálni a fenti sémába, mint bendamustin, bortezomib, iv. buszulfán, azonban az eredményesség megítélésére jelenleg is folyamatban van egy fázis 3-as randomizált vizsgálat [29].

Allogén SCT

Potenciálisan az egyetlen gyógyító kezelés, ugyanakkor magas transzplantációs mortalitással (30%) jár, és magas morbiditáshoz, többségében krónikus GVHD-hoz vezet. Több tanulmány is vizsgálta a kettős ASCT versus ASCT-t követő redukált intenzitású allogén SCT-t, és csak néhányban mutatták ki az utóbbi előnyét, így ez nem javasolt kezelési modalitás. Azonban azon fiatal, főleg 30-40 éves betegeknél, akik magas rizikójú betegséggel és testvérdonorral rendelkeznek, e kezelési forma javasolt elsősorban [27].

Konzolidáló kezelés ASCT után

A tumortömeg további csökkentésének célzatával az ASCT után korlátozott számú, rövid ciklusban is javasolnak kezelést. Ezt a kezelési stratégiát nevezzük konzolidációnak, melynek célja a válasz mélységének a növelése. E tekintetben csak azok a gyógyszerek jöhetnek számításba, melyek rendkívül hatékonyak és minimális toxikus mellékhatással rendelkeznek. Új típusú szerekek végzett fázis 2 és 3 konzolidációs vizsgálatok eredményeit már ismerjük, melyek alapján tudhatjuk, hogy ez a stratégia mély molekuláris komplett válasz elérésével kecsegtet, néhány beteg esetében pedig betegségmentes élet reményével minimális reziduális betegség nélkül [30]. Napjainkban számos vizsgálat indult az OS-re kifejtett hatásának, illetve az optimális rezsím kidolgozásának céljával.

Fenntartó kezelés ASCT után

A hosszú ideig alkalmazott fenntartó kezelés régóta felmerülő igény a relapszus idejének késtelletésére, a progressziómentes túlélés meghosszabbítására, illetve főképp az OS megnyújtására. A mai terápiák bevezetése előtti fenntartó kezelések (kortikoszteroid, interferon, biszfoszfonátok vagy kemoterápia) minimális effektivitásúak voltak, vagy túl toxikusak [30]. Az immunmoduláns gyógyszerek közül elsőként megjelent thalidomid fenntartó kezelésként alkalmazva a legtöbb vizsgálatban hosszabb PFS-t, míg néhány vizsgálatban hosszabb OS-t eredményezett, kifejezett neurotoxicitás mellett [31, 32]. Mivel a lenalidomid jobban tolerálható, a napjainkban folyó fenntartó terápiás vizsgálatok többsége e szerre koncentrálnak. Transzplantáció utáni fenntartó kezelésben a lenalidomid 3 nagy randomizált vizsgálatban 14-20 hónappal nyújtotta meg a PFS-t az obszervációs ághoz képest, azonban egyedül a CALGB 100104 vizsgálat retrospektív elemzésekor sikerült hosszabb OS-t igazolni [33]. Elgondolkodtató a PFS-előny mellett a számos hátrány is, egyrészt a második daganatos betegség kialakulása rizikójának emelkedése, másrészt a betegek 15%-a csonvelő-toxicitás miatt abbahagyta a vizsgálatot, továbbá lenalidomidrezisztens klónok szelektálódhatnak ki, melyek meggátolják a későbbi relapszus lenalidomidterápiáját, illetve a kezelési költség sem elhanyagolható, főképp akkor, amikor nincs kimutatható OS-előny [34]. Napjainkban a fenntartó lenalidomidkezelés időtartama sem eldöntött. A válasz az IFM/Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) jelenleg is futó vizsgálatától várható, ahol a korai-késői ASCT-t és az azt követő 1 éves (IFM) vs. folyamatos (DFCI) fenntartó lenalidomidkezelést hasonlítják össze. A HOVON/German Multicenter Myeloma Group (GMMG) csoportok randomizált vizsgálat alapján megállapították, hogy a proteaszómagátló-alapú indukciós kezelést követő ASCT, majd bortezomib fenntartó kezelés szignifikánsan jobb PFS-t és OS-t eredményez, mint a nem bortezomib-alapú indukciós kezelést követő ASCT, majd thalidomid fenntartó kezelés [35]. Ebben az ASCT utáni betegcsoportban is fut jelenleg egy ixazomib vs. obszervációs 3-as fázisú randomizált vizsgálat, amely eredménye a proteaszómagátlók e helyen való alkalmazásáról

is dönthet [36]. Számos tanulmány rámutatott az új szereken alapuló fenntartó terápia reagálási arányt és a progressziómentes túlélést illető kedvező hatásaira, azonban egyértelmű ajánlás a fenntartó kezelésre a mai napig nem született, illetve a legtöbb európai centrumban csak gyógyszervizsgálat keretein belül ajánlják alkalmazni. Hazánkban fenntartó kezelés fiatal, ASCT-n átesett betegeknek a kockázat-haszon gondos mérlegelése után és az elérhető-megfizethető szerek szűkös palettájáról választva lehetséges, nem rutinszerűen. Amennyiben elérhető, ilyen gyógyszervizsgálatokban való részvétel azonban mindenképp szorgalmazandó.

A transzplantációra alkalmas betegek optimális kezelési stratégiája

Új szerekre alapozott indukciós kezelés után HDT, majd a konszolidációban és a fenntartó kezelésben is új típusú gyógyszer alkalmazása a betegek 80%-ánál 5 éves túlélést prognosztizál, illetve a jó prognosztikai markerekkel rendelkező betegek esetén a gyógyulás reményével is kecsegtethet a diagnóziskor. Ezen eredményeket már a nem randomizált Total Therapy III vizsgálat és az IFM 2008-01 fázis 2-es randomizált vizsgálat eredményei is alátámasztják [21, 37]. Az előbbiben 5,5 éves utánkövetés eredménye alapján az 5 éves átlagos túlélés és PFS 73% és 62%, míg az utóbbiban RVD (lenalidomid-bortezomib-dexametazon) indukció, MEL200 ASCT, majd RVD konszolidáció és 1 éves fenntartó lenalidomidkezelés meggyőző OS-t és PFS-t eredményezett a betegek nagy részében MRD-negativitással. A vizsgálat a 3-as fázisú IFM-DFCI 2009-ben folyik jelenleg is. Amíg ezen eredmények randomizált vizsgálatban nem nyernek megerősítést, a felvázolt optimális stratégiát csak klinikai vizsgálat keretein belül javasolt alkalmazni.

Transzplantációra nem alkalmas beteg elsővonalbeli kezelése

A betegek nagy része az idős kor miatt nem alkalmas HDT-ra. E betegcsoportban a cél olyan tolerálható kezelés, amely minimalizálja a morbiditást és a mortalitást. Emellett ugyanilyen fontosságú az életminőség, különös tekintettel arra, hogy a betegség nem gyógyítható. Az utóbbi években kidolgozásra kerültek korra illesztett gyógyszerredukciós és adagolási sémák a szupportív terápiák fejlődése mellett [38]. A standard prognosztikai markerek, mint a betegség stádiuma, a vese-funkció és a citogenetika befolyásolja a betegség kimenetelét, a kezelés típusát. Idős betegek esetén a diagnózis idején a GFR (glomeruláris filtrációs ráta) az esetek 50%-ában 60 ml/min alatti, mint ahogy 30–50%-ban ISS III stádiumú a betegség. A citogenetika is meghatározó prognosztikai faktor, főképp azok a citogenetikai eltérések, mint a t(4;14) vagy a del(17), melyek jelentősen, negatívan befolyásolják a kimenetelt [39]. Azonban egy nemrégiben megjelent tanulmány eredménye szerint a beteg általános állapota volt az OS legjobb előjelzője, megelőzve az ISS-t és a citogenetikát is [40]. Négy európai fázis 3-as vizsgálat betegadatainak

retrospektív elemzése alapján megállapítható, hogy a 75 év feletti populáció 3 éves OS-e több mint 10%-kal rosszabb, mint a 75 év alatti csoporté [40]. A magasabb életkor mellett a rövidebb OS-nek a kísérőbetegségek és a terápia-abba-hagyások száma a szignifikáns meghatározója. Emiatt idős betegek esetén ajánlás született 3 alcsoport kialakítására esendőségi faktor (frailty score) alapján. A betegeket fit, unfit, és frail csoportokra osztották. Az utóbbi 2 csoportban a kezelést abbahagyók és a nem hematológiai mellékhatások aránya szignifikánsabb magasabb volt, a PFS és az 1 éves OS pedig alacsonyabb, mint a fit csoportban [41]. Épp emiatt kívánatos volna a kezelés megválasztásakor az ismert prognosztikai faktorok mellett a score-t is figyelembe venni. A kimenetelt meghatározó másik fontos faktor a citogenetika. Az IFM mostanság közölte 1890 idős beteg adatát, kezelési modalitásokkal és túlélési adatokkal együtt. A del(13) és a t(4;14) incidencia alacsonyabb volt az idős populációban, míg a del(17) incidenciája megegyezett a fiatalokkal. Az idős csoport esetében is a rossz citogenetika, del(17) és t(4;14) rosszabb kimenetel társult, mind a PFS (11,14 hó vs. 24 hó), mind az OS (19,32 hó vs. 50 hó) tekintetében [39].

Napjainkban a standard kezelési lehetőség a tradicionális gyógyszerek (melfalan, szteroid) kombinálása új típusú szerekkel, mint az immunmodulátorok vagy proteaszómagátlók. Ez a stratégia számos multicentrikus tanulmány adatai alapján megnövelte a válaszarányt, a PFS-t [10]. A VMP versus MP tanulmány adatai alapján a proteaszómagátló hozzáadása átlagos túlélési előnnyel is járt [42]. Nem rendelkezünk azonban összehasonlító adattal VMP versus MPT tekintetében, bár indirekt metaanalízisekben az VMP csoportban magasabb volt a válaszoló, a komplett választ elérők, és sajnos a 3/4-es fokozatú mellékhatások aránya is [43]. Ezen adatok alapján napjainkban e két séma fix 9-12 ciklusban az első választandó kezelési modalitás e betegcsoportban [44]. A hármas kezelések kiegészítése negyedik szerrel a hatékonyságot nem növelte szignifikánsan, a mellékhatásokkal ellentétben, így ez nem ajánlott alternatíva, minthogy a kettős kombinációk (VD, TD) is csak az esendő betegcsoportokban [45]. Az előzőekben említett 3 gyógyszer mellett a bendamustint is vizsgálták szteroiddal vagy bortezomibbal kombinálva, de az eredményessége nem haladta meg a korábbi kombinációkét [46]. A thalidomid okozta neuropátia kiküszöbölésére a lenalidomid került alkalmazásra azokban az országokban, ahol a magas ár nem jelent korlátozó tényezőt, 3-as kombinációban MP-vel (MPR) és alacsony dózissal dexametazonnal (Rd). Az MPR a 75 év feletti betegcsoportban nehezen tolerálható a nagyszámú hematológiai mellékhatás miatt. Azonban egy közelmúltban publikált 3-as fázisú tanulmányban 1623, transzplantációra nem alkalmas betegnél a fix 18 ciklusig (Rd18, 72 hét) vagy folyamatos, progresszióig, intoleranciáig adott Rd-rezsimet hasonlították össze a fix 12 ciklus MPT-vel (MPT, 72 hét). A 37 hónapos (medián) követés alatt a medián PFS és a 4 éves OS 25,5 hó, 59% volt az Rd, 20,7 hó, 56% az Rd18 és 21,2 hó, 51% az MPT csoportban [47]. Az Rd emellett tolerálhatóság,

válaszarány, TTP tekintetében is kedvezőbbnek mutatkozott. Így azokban az országokban, ahol e kezelési forma elérhető, megfizethető (sajnos hazánkban nem), ez a két gyógyszeres kezelési forma vált új standarddá, megdöntve ezzel az évtizedes, fix hosszúságú alkilátoralapú terápia egyeduralmát. Az új stratégiák a korábbi 30 hónapos átlagos túlélést ebben az idős populációban is megduplázták. Az újonnan kifejlesztett 2., 3. generációs immunmodulátorok, proteaszómagátlók, illetve új gyógyszer-családok, mint a monoklonális antitestek, hiszton-deacetiláz-gátlók ezen eredmények további javulásával kecsegtetnek a rossz prognosztikai csoportok hátrányának kiegyenlítésével [26].

Számos vizsgálat fókuszált a hármas kezelések kiegészítésére fenntartó terápiával, illetve ezek összehasonlítására folyamatos kezeléssel. Az idős betegek esetében jelenleg sincs elegendő bizonyíték arra, hogy a fenntartó thalidomidkezelés javítaná az OS-t, így nem javasolt [48]. Mivel a lenalidomid jobban tolerálható, a vizsgálatok többsége e szerre koncentrált. Az egyik nagy randomizált, kontrollált vizsgálatban intenzív kezelésre nem alkalmas betegeknek a fenntartó lenalidomidkezelés az obszervációs ághoz képest szignifikánsan hosszabb medián PFS-t (31 vs. 14 hónap), azonban hasonló OS-t igazolt [49]. Ezen eredmények alapján intenzív kezelésre nem alkalmas betegek esetén az IMiD-alapú fenntartó kezelés nem javasolható. Proteaszómagátló fenntartó kezelés transzplantációra alkalmatlan betegeknek obszervációs randomizált vizsgálatban még nem került publikálásra. A Spanyol Mielóma Csoport (SMG) adatai szerint e betegcsoportban a történelmi kontrollokhoz képest a bortezomib vagy thalidomid és kortikoszteroid kombináció szignifikánsan jobb [50]. Kumar és kollégái egy szájon át szedhető kísérleti proteaszómagátlóról, az ixazomibról mutattak be adatokat, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva indukciós kezelésként, majd ezt követő fenntartó ixazomibkezelésről transzplantációra nem alkalmas betegek esetén. Vizsgálatukban a kezelés jó tolerálhatóságáról és a kialakult válaszok mélységének növekedéséről számoltak be. Ezek alapján jelenleg is fut egy 3-as fázisú placebokontrollált, randomizált ixazomibvizsgálat transzplantációra nem alkalmas betegekben [36]. A fenntartó bortezomibkezelés eredményeit beárnyékolja, hogy gyakran jelentős perifériás neuropátiával jár, így a toxicitás/eredményesség aránya kritikus, így e tekintetben is áttörő jelentőségű lehet az ixazomibvizsgálat. Az eddig publikált adatok alapján hazánkban fenntartó kezelés idős betegek esetén nem javasolt, azonban amennyiben elérhető, gyógyszervizsgálatokban való részvétel mindenképp szorgalmazandó.

Relabált vagy progresszív betegség kezelése

A kezelés eldöntése ezen esetekben rendkívül körültekintő kell, hogy legyen, gondosan mérlegelve a hatékonyság és a beteg életminőségének csökkentése között. Ez nemcsak a választott rezsimre, hanem a kezelés indításának idejére is vonatkozik. Amennyiben a relapszus CRAB-tünetekkel jár, azonnali kezelés indítandó, azonban ha csak biokémiai

markerek jelzik, szoliter fehérjemarker-emelkedés a vérben, vizeletben, a tünetmentes betegben csak a betegség kinetikáját javasolt követni a formai relapszuskritériumok ellenére is. Másik fontos szempont, hogy a proliferatív relapszus kíván azonnali kezelést, a lassan relabáló nem. Azonban amennyiben a monoklonális fehérje megkettőződési ideje 2 hónap vagy kevesebb, a kezelést javasolt elindítani még CRAB-kritériumok hiányában is [51].

Napjainkban számos terápiás lehetőség elérhető, a hagyományos citosztatikus szerektől (melfalan, ciklofoszfamid, bendamustin, liposomális doxorubicin, szteroid) az új típusú szerektől, mint a thalidomid, bortezomib, lenalidomid [51]. A legtöbb ajánlás e szerek kombinációit tartalmazza. A specifikus protokollok között a választást a beteggel kapcsolatos faktorok, betegségspecifikus jellemzők, a korábbi válasz hossza, minősége, mélysége és a betegség agresszivitása határozza meg. A korábban alkalmazott kezelés ismétlése ajánlható, amennyiben megfelelő kezelésmentes időt értünk el vele, ennek időtartama az USA-ban minimum 6, Európában inkább 12 hónap.

Számos prospektív és retrospektív vizsgálatban mind a bortezomib, mind az IMiD-ek későbbi relapszusokban ismételt adva magas válaszarányokat érnek el a betegek jelentős százalékában. Az ismételt HDT és az azt követő ASCT lehetséges opció azon betegeknek, akik még jó fizikai állapotban és korban vannak, és a korábbi kezelés óta 18–24 hónap közti idő eltelt, vagy még ebben a terápiás modalitásban korábban nem részesültek [52]. A fiatal betegeknek, 50 év alatt HLA-identikus testvérdonorral dózisredukált kondicionálás után allogén SCT javasolt, lehetőleg a diagnózist követő 2. évig [51].

A felsorolt terápiára rezisztens betegek esetén a legújabb befogadást nyert terápiák és új hatásmechanizmusú szerekkel végzett vizsgálatok jelenthetnek kiutat. A 3. generációs IMiD, a pomalidomid dexametazonnal kombinálva fázis 1-es és 2-es vizsgálatokban bortezomib- és lenalidomidrezisztencia esetén is hatékonyságot mutatott, és ezen eredményeket fázis 3-as vizsgálatban is megerősítették [53]. A kombinált kezelés szignifikáns PFS- (4 vs. 1,9 hó) és OS-előnyvel (13,1 vs. 8,1 hó) járt. Az FDA és az EMEA olyan betegek részére regisztrálta a készítményt, akik megelőzően 2 terápiás vonalban részesültek, beleértve a lenalidomidot és a bortezomibot, és a megelőző kezelés után maximum 60 nappal progrediálnak. A készítményt 3-as kombinációban ciklofoszfamid-prednizolonnal és bortezomib-dexametazonnal is vizsgálták.

A második generációs proteaszómagátló carfilzomib meggyőző hatékonyságot mutatott monoterápiában a súlyosan előkezelt betegeknek 50% feletti válaszaránnyal és 8 hó feletti PFS-sel, és a bortezomibrezisztens betegek 16%-ánál is terápiás válasz alakult ki [54]. A neuropátia incidenciája 3% alatt maradt. A pomalidomidhoz hasonló indikációval fogadta el az FDA a készítményt is. Lenalidomiddal, pomalidomiddal, ciklofoszfamiddal és panobiostattal kombinálva is folynak

vizsgálatok, sőt fázis 3-as vizsgálatban a CRd hatékonysága meghaladta az Rd-ét, így új standard indukciós kezelési lehetőségként is felmerül használata [55].

A múlt év végén az FDA 3 új mielómaellenes kezelést is befogadott, egy *per os* szedhető proteaszómagátlót, az ixazomidot, és két monoklonális ellenanyagot, a daratumomabot és az elotuzomabot. Az ixazomid 15%-ot meghaladó választ eredményezett a rezisztens-relabált betegeknél (nagy részük bortezomibrezisztenciával), revlimiddel és dexametazonnal kombinálva, amely eredmény alapján az FDA is befogadta e hármas kezelést azon betegeknél, akik már egy vonal kezelésben részesültek. A monoklonális ellenanyag elotuzomab humanizált IgG1, amely a CS1 glikoproteint (signaling lymphocytic activation molecule F7, SLAMF7) támadja. Monoterápiában kis hatékonyságot mutatott, azonban lenalidomiddal és kis dózisu dexametazonnal kombinálva, 10 mg/ttkg adagban a betegek 79%-ában váltott ki választ 19,4 hó PFS-sel [56]. Ebben a kombinációban az FDA a készítményt elfogadta, olyan betegek részére, akik megelőzően 1-3 vonalban kaptak kezelést. Jelenleg is folynak vizsgálatok bortezomibbal kombinálva a készítményt. A másik, FDA által befogadott monoklonális ellenanyag a CD38 elleni daratumomab, amely súlyosan előkezelt betegeknél monoterápiában is 30-40%-ban választ eredményezett minimális mellékhatás mellett [56, 57]. Az FDA monoterápiában fogadta el gyorsított eljárással a legalább 3 megelőző terápiás vonalban kezelt betegek esetében. Napjainkban is folynak 3-as fázisú randomizált vizsgálatok e szerrel VMP-vel, Rd-vel kombinálva relabált és elsővonalbeli kezelési stratégiaként is. Amennyiben az új kezelési lehetőségek sem hatékonyak vagy elérhetetlenek, az új hatásmechanizmusú szerekkel folyó gyógyszervizsgálatokban való részvétel jelenthet megoldást a betegnek.

Szupportív kezelések

A mielóma szövődésményeinek (csontbetegség, veseérintettség, fertőzések, anémia, fájdalom, neuropátia, véralvadási eltérések) szupportív kezelésében az utóbbi évtizedekben végbement fejlődés nagymértékben hozzájárult az életminőség javulásához és az átlagos túlélés hosszabbodásához.

A betegek háromnegyede már a diagnóziskor vagy a betegség kezelésekor vérszegénnyé válik. Az anémia oka multifaktoriális, amennyiben a kemoterápia okozta, akkor az eritropoetinkezelés hatásos lehet, egyéb esetekben, amennyiben szükséges, transzfúzió adandó.

A csontbetegség az életminőség legfontosabb meghatározója, fájdalomhoz, patológiás töréshez, gerincvelő-kompresszióhoz és hiperkalcémiához vezet. Ellátásában a gyógyszeres fájdalomcsillapítás (a nem szteroid gyulladásgátlók adása kerülendő a vesekárosító hatásuk miatt), a mielómaellenes kezelés, biszfoszfonátok és helyi beavatkozások (kis dózisu besugárzás, vertebroplasztika, kyphoplastika) kap szerepet. A kis dózisu, érintett mezős besugárzás (8 Gy/alkalom) a fájdalomcsillapítókra nem reagáló esetekben javasolt, amennyiben csigolyatörés is fennáll, vertebroplasztika, ballon-kyphoplastika

alkalmazandó. A biszfoszfonátok alkalmazása minden mielómás betegnél a diagnózistól maximum két évig ajánlott az állkapocsnekrózis (ONJ) fokozott veszélye miatt. Az ONJ rizikója rendszeres fogászati ellenőrzéssel csökkenthető. Súlyos esetekben, amennyiben a csontbetegség kezelése két éven túl is szükséges, a dózisok ritkítása ajánlott, legelterjedtebben 3 havonta. *Per os* klodronát, intravénás pamidronát és zoledronát adható. A zoledronát a klodronáthoz képest szignifikánsan csökkentette a vázrendszeri események számát és 6 hónappal meghosszabbította az OS-t. A zoledronsav és a pamidronsav egyformán hatékony a csonttörések megelőzésében, azonban 30 ml/perc GFR alatt az IMWG ajánlás szerint nem adhatóak. Gyakorlatunk szerint 30 mg pamidronát lassú infúzióban 10 ml/perc GFR felett megfelelő hatékonysággal alkalmazható. A beszűkült vesefunkciójú betegeknél a jelenleg 3-as fázisú klinikai vizsgálatban tesztelt denosumab jelenthetett hatékony alternatívát. Az antireszorptív kezelés mellé rutinszerűen ajánlott D-hormon-kezelés min. 1000 NE/nap dózisban. A hiperkalcémia sürgősségi állapot. A veseelégtelenség kialakulásának egyik legfontosabb generálója a hiperurikémia és a cast nephropathia mellett. Első feladat a hidrállás (minimum 3 liter szaluretikum/nap), ezt szteroid (négy napig 40 mg dexametazon) és biszfoszfonát alkalmazása követi. A gyorsan elkezdett antimielómás kezelés is szükséges, hogy a vesekárosodás reverzibilis legyen. Elsősorban a proteaszómagátló kezelés javasolt, amely dóziscsökkentés nélkül alkalmazható. Klinikánkon magas lambda könnyűlánc jelenlétekor megelőző plazmaferézist alkalmazunk kellő hatékonysággal, de randomizált vizsgálatok e kezelési formát még nem igazolták. Végső esetben dialíziskezelés is szükségessé válhat.

A fokozott fertőzésveszély miatt pneumococcus és haemophilus elleni megelőző oltás javasolt minden beteg esetén, azonban jelenleg rutinszerű antibiotikus profilaxisra nincs ajánlás. Fontos viszont a proteaszómagátló kezelés mellett alkalmazott antivirális profilaxis.

A trombózisrizikó egyrészt a daganatos betegségtől, az idősebb kortól és az alkalmazott kezeléstől (főleg IMiD-ek) függ. Fokozott rizikó esetén alacsony dózisu heparin (LMWH), enyhe esetekben aszpirinprofilaxis ajánlott [58].

ÖSSZEFOGLALÁS

A mielóma progressziója során indolens, aszimptomatikus formából agresszív, extramedulláris érintettséggel is járó formába alakulhat át, melynek gyógyítása mind a mai napig nem lehetséges. Úgy tűnik, hogy napjaink új típusú kezelési lehetőségeivel a transzplantációra alkalmas betegek esetében jó prognosztikai faktorok esetén közel 10 éves OS-t tudunk elérni, azonban a magas rizikójú, az idősebb, nem fit vagy rezisztens-relabált betegek esetében még számos tennivaló áll előttünk, hogy a jelenlegi kezelési eredményeket szignifikánsan megnövelhessük. Reményt adhat a betegség biológiájának egyre mélyebb megismerése, és a folyamatosan megjelenő célzott terápiák nagy száma.

IRODALOM

1. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:272–278, 2015
2. Bories C, Jagannath S. Asymptomatic monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14(Suppl):78–86, 2014
3. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev* 2015, doi: 10.1016/j.blre.2015.12.001
4. Piot JM, Royer M, Schmidt-Tanguy A, et al. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J* 5:345–365, 2015
5. Drake MT. Unveiling skeletal fragility in patients diagnosed with MGUS: no longer a condition of undetermined significance? *J Bone Miner Res* 29:2529–2533, 2014
6. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24:1121–1127, 2010
7. Mateos MV, Ocio EM, Pavia B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev* 29:387–403, 2015
8. Perez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol* 148:110–114, 2010
9. Mateos MV. Advances in the management of asymptomatic myeloma. *Curr Opin Oncol* 26:670–676, 2014
10. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28:1122–1128, 2014
11. Alexander DD, Mink PJ, Adams HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 120(Suppl 12):40–61, 2007
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78:21–33, 2003
13. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 117:4701–4705, 2011
14. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 23:1545–1556, 2009
15. Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2015, doi: 10.1038/leu.2015.338
16. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 125:3059–3068, 2015
17. Hose D, Seckinger A, Jauch A, et al. The role of fluorescence in situ hybridization and gene expression profiling in myeloma risk stratification. *Srp Arh Celok Lek* 139(Suppl 2):84–89, 2011
18. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 27:711–717, 2013
19. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 114:3139–3146, 2009
20. Moreau P, Rajkumar SV. „Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment?” *Leuk Res* 36:677–681, 2012
21. Dunavin NC, Wei L, Elder P, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 54:1658–1664, 2013
22. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495–2502, 2003
23. Regelink JC, van Roesel CH, van Galen KP, et al. Long-term follow-up of tandem autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28:741–743, 2010
24. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 125:3076–3084, 2015
25. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 29:2429–2431, 2015
26. Lonial S, Nooka AK. Novel combination approaches for myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:286–293, 2015
27. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 126:1536–1543, 2015
28. Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban. *Orv Hetil* 157:123–137, 2016
29. Mohty M, Harousseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica* 99:408–416, 2014
30. Mohty M, Richardson PG, McCarthy PL, et al. Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? *Bone Marrow Transplant* 50:1024–1029, 2015
31. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 119:7–15, 2012
32. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 19:6030–6038, 2013
33. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371:895–905, 2014
34. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 15:333–342, 2014
35. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30:2946–2955, 2012
36. Offidani M, Corvatta L, Gentili S, et al. Oral ixazomib maintenance therapy in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 16:21–32, 2016
37. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 124:3043–3051, 2014
38. 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. *Blood* 118:4519–4529, 2011
39. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroup francophone du myelome experience. *J Clin Oncol* 31:2806–2809, 2013
40. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 125:2068–2074, 2015
41. Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood* 126:2179–2185, 2015
42. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259–2266, 2010
43. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol* 89:355–362, 2014
44. Mateos MV, Leleu X, Palumbo A, et al. Initial treatment of transplant-ineligible patients in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 7:67–77, 2014
45. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 127:1102–1108, 2016
46. Palumbo A, Offidani M, Patriarca F, et al. Bendamustine for the treatment of multiple myeloma in first-line and relapsed-refractory settings: a review of clinical trial data. *Leuk Lymphoma* 56:559–567, 2015
47. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906–917, 2014
48. Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 95:1548–1554, 2010
49. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 119:3003–3015, 2012
50. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 120:2581–2588, 2012
51. Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 125:3085–3099, 2015
52. Gay F, Palumbo A. Autologous transplantation in elderly multiple myeloma patients: Is the procedure cost effective? *Biol Blood Marrow Transplant* 21:1705–1706, 2015
53. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood* 122:2305–2309, 2013
54. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27–38, 2016
55. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:42–52, 2015
56. van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 127:681–695, 2015
57. Lonial S, Durie B, Palumbo A, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia* 30:526–535, 2015
58. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22:414–423, 2008