

dimise. U rozsáhlých výkonů v oblasti pánve a břicha se prodlužuje až na 4 týdny i po propuštění pacienta. Rovněž pacienti s malignitou hospitalizovaní z nechirurgického důvodu by profylakticky být zajištěni měli. Paušální profylaxe u ambulantních pacientů v chemoterapii doporučena není. Těžít z ambulantní profylaxe mohou pacienti s metastatickým nebo lokálně pokročilým tumorem v chemoterapii s nízkým rizikem krvácení. Profylaxe je rutinně doporučena pro

pacienty s mnohočetným myelomem léčených IMiDs (thalidomid, lenalidomid). Přínos primární ambulantní profylaxe by měl být individuálně hodnocen opakovaně v průběhu léčby malignity se zohledněním vývoje samotného nádorového onemocnění, komplikací, komorbidit, výskytu přídatných trombofilních stavů či rizikových faktorů a aktuálního rizika krvácení.

Podpořeno grantem IGA- LF 2016-001.

## POSTGRADUÁLNÍ SEKCE 1

### 2975. SOUČASNÉ MOŽNOSTI A NOVÉ PERSPEKTIVY V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Špička I., Straub J., Pohlreich D., Klánová M. (I. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha)

Mnohočetný myelom (MM) musíme i v současné době považovat za většinou nevléčitelné onemocnění. Také se však jedná o malignitu, u které lze vývoj léčby ve 21. století označit za převratný. Historii léčby MM můžeme rozdělit do 4 fází. Téměř 40 let trvala fáze konvenční chemoterapie se „zlatým standardem“ - kombinací melfalanu a prednisonu. Pětileté přežití bylo lehce vyšší než 10% a více než 95% pacientů umíralo během 10 let (1). Fází druhou je zavedení jednoho či dvou cyklů autologní transplantace kmenových buněk (ATKD) v 90. letech, které vedlo k 5-letému přežití u cca 30% pacientů a dlouhodobější kontrole choroby u méně než jedné čtvrtiny (2). ATKD se stala (a zatím zůstává) standardem léčby, použitelným však u méně než poloviny pacientů.

Teprve třetí fáze znamenala podstatnou změnu účinnosti léčby pro všechny nemocné s MM. Díky tzv. novým či cíleným lékům, inhibitoru proteazomu (PI) bortezomibu a imunomodulačním lékům (IMiD) - thalidomidu a lenalidomidu, se MM změnil z jednoho z nejméně prognosticky příznivých hematologických nádorů na potenciálně dlouhodobě kontrolovatelnou malignitu s možností vyléčení alespoň části pacientů (3). Pětiletého přežití (ve velkých klinických studiích) dosahuje až 50% nemocných.

Současnost můžeme označit za 4., opět zřejmě převratnou fázi v historii MM. Kombinované režimy, ať již s preparáty 1. generace nebo novějšími, vedou u mladších pacientů téměř k 100% terapeutické odpovědi s nadpoloviční většinou kompletních remisí (jeden z hlavních prognostických ukazatelů) ještě před provedením ATKD. V současné době je podle některých

autorů doba 10 let nikoli maximální dobou života, ale predikovaným mediánem doby přežití pacientů s MM. Na druhé straně je však nutné uvést, že výsledky léčby v běžné klinické praxi nedosahují těch uváděných v rámci klinických studií. Prokázala to např. nedávná analýza v ČR (4).

### SOUČASNÁ SITUACE

Léčba pacientů mladších 65 let (resp. 70 let v dobrém klinickém stavu) zahrnuje režimy s novými léky ve dvoj- či častěji trojkombinacích, přičemž cílem indukční terapie je dosažení co nejrychlejší a nejhlubší odpovědi před ATKD. Základem je režim bortezomib + dexamethason (VD) (5), ke kterému je nejspíše ideální přidat lenalidomid. Mimo klinické studie však tato kombinace zatím není často schválena, proto je nejčastěji jako třetí lék užíván thalidomid či cyklofosfamid (podle různých autorů s rozdílnou i obdobnou účinností). Indukce by měla být krátká (tj. obvykle 4 cykly) a u všech pacientů, kdy je to možné, by měla být provedena ATKD. Léčba na bázi bortezomibu může překonat také nepříznivý vliv některých cytogenetických změn - např. t(4;14).

Pro který postup se rozhodneme po ATKD, záleží na dosažené léčebné odpovědi - pacienti s alespoň velmi dobrou částečnou odpovědí (VGPR) lze dále pouze sledovat, nebo zahájit udržovací léčbu (povolen v ČR je zatím thalidomid), u pacientů s horší léčebnou odpovědí se provádí konsolidační léčba - nejčastěji druhá transplantace či několik cyklů kombinované terapie (v některých protokolech obě varianty). Účelem konsolidace je zvýšení hloubky odpovědi, udržovací léčba pak má vést k dlouhodobé kontrole onemocnění.

U nemocných pro ATKD nevhodných je v 1. linii hlavní kombinací VMP (Velcade, Melfalan, Prednison). Režim VMP se stal součástí standardních doporučení na základě studie VISTA. Medián doby do progresu (TTP, primární cíl studie) byl 24 měsíců ve skupině MPV

proti 16,6 měsíců u kontrol ( $P < 0,001$ ). Výrazné zlepšení efektu terapie bylo nezávislé na všech zkoumaných prognostických faktorech: věku, pohlaví, regionu, úvodní hodnotě beta-1 mikroglobulinu, albuminu, klinickému stádiu dle ISS („International Staging System“) a clearance kreatininu. (6)

Uvedené postupy, standardně používané v ČR (a řadě, nikoli však všech vyspělých zemích) v posledních cca 10 letech vedou u části pacientů k dlouhodobé remisi, zatím je však pro tuto éru tvrzení o trvalém vyléčení problematické. Proto bylo dalším dílčím cílem prodloužení dosažené remise pomocí udržovací terapie. Ta je v případě MM, právě z důvodů dlouhodobě neuspokojivých výsledků, staronovým tématem. Její historii není možné ani nutné představovat, zkráceně lze pouze uvést, že kromě velmi malého přínosu IFN-alfa (při vysokém výskytu nežádoucích účinků) nebyl identifikován efekt jakéhokoli ze zkoušených postupů. I v této oblasti situaci změnila nová léky, v současnosti zejména IMIDy. Zatímco dlouhodobé podávání thalidomidu není z důvodu vysokého rizika vedlejších účinků (hlavně neuropatie) možné, trvalé nebo alespoň několikaleté podávání lenalidomidu (spolu s dexametazonem) již podmínky efektivní udržovací léčby splňuje (signifikantní prodloužení doby remise, relativní bezpečnost, snadná aplikace). Na tuto skutečnost upozornily v krátkém časovém rozmezí (výsledky byly prezentovány během 2 let) tři randomizované klinické studie. Ve studii CALGB 100104 vedla udržovací terapie k významnému snížení rizika úmrtí a prodloužení doby do progresu (48 vs. 30,9 měs.) bez ohledu na to, zda bylo předchozí vysokodávkovanou léčbou dosaženo kompletní remise či nikoli (7). Obdobně ve dvojité slepé studii IFM 2005-02 došlo u transplantovaných pacientů s udržovací léčbou lenalidomidem k prodloužení doby do progresu (PFS) na dvojnásobek proti skupině kontrolní (42 vs. 24 měs.) (8). Ve třetí ze studií, která zkoumala efekt tohoto postupu u nemocných k ATKD nevhodných (MM-015), snížila dlouhodobá léčba riziko progresu o 69% (hazard ratio [HR], 0,314;  $p < 0,001$ ) proti placebo skupině se stejnou indukční léčbou a vedla k prodloužení PFS ve 2 letech (55% vs. 16%) (9). Zatímco téměř dvojnásobné prodloužení PFS prokázaly všechny 3 studie, efekt na celkovou dobu přežití dlouhodobě potvrzují pouze dvě z nich (nikoli francouzská IFM). Z hlediska klinické praxe je nutno upozornit, že udržovací léčba lenalidomidem byla v EU z administrativních důvodů schválena se značným zpožděním proti USA, ale její rutinní užití by mělo být otázkou krátkého času.

Rozbor možností léčby relabující nemoci je samozřejmě samostatná kapitola. Zkráceně můžeme jen konstatovat, že pomocí střídání různých druhů cíle-

ných léků v řadě kombinací lze dosahovat opakovaných remisí (i když podstatně kratšího trvání) a prodloužení celkového přežití s uspokojivou kvalitou života je dosaženo nezářídka více než 5 liniemi terapie.

## BLÍŽKÁ BUDOUCNOST

Současná 4. etapa léčby MM souvisí s vývojem dalších léků, ze kterých zmíníme pouze ty, které již prokázaly svoji účinnost v klinických studiích fáze 3 a jsou v různých fázích procesu schvalování regulačními úřady. Lze je rozdělit do 3 skupin: a/ léky nové generace PI a IMIDů, jež vykazují vyšší účinnost, menší toxicitu a zachovávají si efekt i pro nemocné resistantní na první generaci těchto preparátů b/ monoklonální protilátky c/ ostatní. Proteazomový inhibitor 2. generace carfilzomib je schválený pro klinickou praxi v USA a nově i EU. V multicentrické, randomizované studii fáze 3 u relabujících pacientů – ASPIRE – byla doba do progresu ve skupině CRd (carfilzomib, revlimid, dexametazon) signifikantně delší proti skupině Rd (medián, 26,3 měsíců vs. 17,6 měsíců,  $P = 0,0001$ ) (10). Ve studii přímo srovnávající účinnost nového PI a jeho předchůdce došlo k dvojnásobnému prodloužení PFS (18,7 měs. vs 9,4 měs., hazard ratio [HR] 0,53 [95% CI 0,44-0,65];  $p < 0,0001$ ) (11). Dytfeld et al uvádí dosažení alespoň parciální remise u 100% pacientů s nově diagnostikovaným MM po režimu CRd (12). Na trhu je také první perorální PI – ixazomib (MLN9708). Pomalidomid je IMID třetí generace, účinný u téměř poloviny pacientů rezistentních jak na lenalidomid, tak bortezomib (13). K monoklonálním protilátkám, které zřejmě dále významně změní efektivitu léčby MM (proti nehodgkinským lymfomům se 30-letým zpožděním) patří elotuzumab a daratumumab. Léky z další skupiny – inhibitory histon-deacetylázy (HDACIs) či aplidin jsou účinné zejména pro svůj potenciální účinek spolu se jmenovanými dříve (14). HDAC inhibitory mají synergický efekt s PI v indukci apoptózy a autofágie u řady nádorů. Pro klinickou praxi je v USA schválený panobinostat, mnoho se čeká od preparátů nové generace, např. ricolinostat. Výčet perspektivních léčebných postupů musí obsahovat i téma cílené imunoterapie, kde vedle dlouhodobě zkoumané vakcinace se stále častěji zmiňují (jako u NHL či CLL) chimerními antigenními receptory modifikované T buňky (CARs-T).

## FILOZOFICKÉ ASPEKTY SOUČASNÉ SITUACE V LÉČBĚ MM

První převratná fáze v moderní léčbě myelomu byla spojena s identifikací 2 skupin léků (PI a IMIDů) se zcela odlišným mechanismem účinku proti do té doby užívané chemoterapii. Současná druhá „revoluce“

je charakterizovaná nejen vývojem nových generací těchto preparátů (které přináší v různé míře zvýšení účinnosti, možnost překonání rezistence na starší varianty, zvýšení bezpečnosti či komfortu léčby), ale hlavně dalším významným rozšířením spektra účinných léků. Při známé více-klonální povaze MM je tento faktor zvláště důležitý. Prvním důsledkem je možnost užití širších kombinací již od úvodních fází terapie bez dřívějšího rizika, že tím vyčerpáme všechny účinné postupy. Druhým je samozřejmě využití v případě rezistence na „standardní“ nové léky. Třetím je pak rozšíření indikací, hlavně do ranějších fází onemocnění – asymptomatického, resp. doutnajícího myelomu.

Odvracenou stranou současné situace je fakt, že vzhledem k vysokým nákladům se po dlouhé době začínají rozevírat nůžky dostupnosti léčby v různých zemích či oblastech podle jejich ekonomické výkonnosti nebo zdravotnického systému. Začátkem tohoto trendu bylo pozdní schválení carfilzomibu a udržovací léčby lenalidomidem v EU proti USA, pokračováním pak schválení 4 nových preparátů zatím jen FDA (daratumumab, elotuzumab, panobinostat, ixazomib). Tato situace je široce diskutována i v ekonomicky nejvyspělejších státech EU. Kromě jiných aspektů tím z vědeckého hlediska roste tlak na přesnější určení místa nových preparátů do klinických standardů, ať ve smyslu fáze léčby či identifikace správných skupin pacientů („tailored therapy“). Tato snaha se jistě bude s rozšiřujícím se spektrem léků dále stupňovat, jasným cílem pak bude léčba individualizovaná. Odráží to například současné snahy o identifikaci přesnějších prognostických systémů (R-ISS a další) (15). Výčet postupů, metodik a jejich přínosu pro individualizaci léčby MM přesahuje rámec tohoto sdělení.

Souhrnem lze říci, že díky zavedení cílených léků v léčbě MM znamená jeden z nejvýznamnějších pokroků v onkologii za posledních 15 let. Zcela se změnilo paradigma léčby této dříve prognosticky velmi nepříznivé malignity a přežití pacientů se nejméně dvojnásobilo. Od současné druhé „vlny“ nových léků se očekává, že myelom bude patřit mezi potenciálně vyléčitelné onemocnění pro významnou část nemocných. Na druhé straně zůstává neřešitelným problémem primárně resistantní forma MM - potvrzením je nedávné doporučení transplantologických společností zvážit (u MM dosti nepopulární) alogenní transplantaci u všech vhodných pacientů s dobou remise méně než 2 roky po ATKD a/nebo nepříznivými prognostickými faktory (cytogenetika, extramedulární choroba, plazmablastická leukémie, vysoká hodnota LD) (16).

## LITERATURA:

- 1/ Boyle P, Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 16:481-488, 2005
- 2/ Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. (1996). A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 335(2): 91-7.
- 3/ Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014 Nov 13;124(20):3043-51. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059. Epub 2014 Oct 7.
- 4/ Roman Hájek,<sup>12</sup> Jiri Jarkovsky,<sup>3</sup> Maisnar V,<sup>4</sup> Pour L,<sup>5</sup> Spicka I et al.: Survival and treatment patterns in patients with symptomatic multiple myeloma (MM) in a real-world setting. Bude prezentováno EHA, 2016
- 5/ Harousseau JL., Mathiot C., Attal M. et al.:Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients:updated results of the IFM 2005/01 (abstract). *Blood*,2007;110, abstr.139
- 6/ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- 7/ McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (ahsct) for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010;116: abstract 37.
- 8/ Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91. doi: 10.1056/NEJMoa1114138
- 9/ Palumbo A, Hajek R, Delforge, et al. (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759-1769.
- 10/ Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321. Epub 2014 Dec 6.
- 11/ Dimopoulos, Meletios A.; Moreau, Philippe; Palumbo, Antonio; 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 ONCOLOGY* Volume: 17 Issue: 1 Pages: 27-38 Published: JAN 2016
- 12/ Dytfeld D, Jasielc J, Griffith KA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and

low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(9):e162-164.

- 13/ Lacy MQ<sup>1</sup>, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, Dispenzieri A, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Dingli D, Zeldenrust S, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Stewart AK, Laumann K, Mandrekar SJ, Reeder C, Rajkumar SV, Mikhael JR. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):2970-5. doi: 10.1182/blood-2011-04-348896. Epub 2011 Jun 20.
- 14/ Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP, Joshua D, San Miguel J, Anderson KC, Richardson PG.: Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1916-23. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0760. Epub 2011 Apr 11.
- 15/ Palumbo A<sup>1</sup>, Avet-Loiseau H<sup>1</sup>, Oliva S<sup>1</sup>, Lokhorst HM<sup>1</sup>, et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3.
- 16/ Giralt S<sup>1</sup>, Garderet L<sup>2</sup>, Durie B<sup>3</sup>, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Dec;21(12):2039-51. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016. Epub 2015 Sep 30.

### **2857. STATE OF THE ART 2016: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS**

**Schönland S.** (*Medizinische Universitätsklinik, Universitätsklinikum, Heidelberg – D*)

Abstrakt sdělení není k dispozici.

## **WIEDERMANNOVA PŘEDNÁŠKA**

### **2867. OHLÉDNUTÍ ZA 30 ROČNÍKY OHD, PRAVIDELNÉ HEMATOLOGICKÉ AKCE S NEJDELŠÍ TRADICÍ V ČR V KONTEXTU OLOMOUCKÉ HEMATOLOGIE**

**Indrák K.** (*HOK, FN, Olomouc*)

Abstrakt sdělení není k dispozici.

### **2990. CHANGING LANDSCAPE OF ALLOGENEIC DONOR HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: IMPACT OF DONOR CHOICE, CONDITIONING AND DISEASE STATUS ON TRANSPLANT DECISIONS**

**Bachanová V.** (*Division of Hematology, Oncology and Transplantation University of Minnesota, Minnesota – USA*)

The fundamental goal of successful allogeneic transplantation is to deliver potent immune mediated anti-tumor responses while mitigating graft-versus-host disease and infectious complications. Transplant-related mortality and relapse continue to be the largest hurdles facing patients following allograft. Recent advances and controversies using reduced intensity conditioning platform and alternative graft sources such as HLA-haploidentical related donors and umbilical cord blood to treat adult malignancies will be discussed. Disease status and minimal residual disease impacts on relapse and survival and should be considered in decision making particularly for acute leukemia. We will also exploit the evolving use of immunotherapeutic strategies including combinations of allograft with NK cell infusions, pathogen-specific T cells, Treg manipulations, and chimeric antibody receptor T cells.