

PERSPEKTIVNÍ LÉKY V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

HÁJEK R.^{1,2}, BÜCHLER T.¹, MUSILOVÁ R.², KRIVANOVÁ A.¹

¹INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

²ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN BRNO

Korespondence: Doc. MUDr. Roman Hájek, CSC., Interní hematologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, Brno 639 00; e-mail r.hajek@fnbrno.cz

Souhrn: Autologní transplantace je považována za první léčebnou volbu u dobře definované velké skupiny nemocných mladších 65 let s mnohočetným myelomem. Snižuje výrazně nádorovou masu a významným způsobem prodlužuje přežití nemocných oproti standardní léčbě. Bohužel nedochází k vyléčení nemocných. Na konci minulého století byl zjištěn výrazný protimyelomový účinek u nového typu protinádorových tzv. „biological based“ léků. Jejich zkoušení a intenzivní výzkum byl iniciován klíčovým zjištěním, že nejbližší aktivní vazby a vztahy myelomových buněk s okolními buňkami – tzv. mikroprostředí nádorových buněk – hraje klíčovou roli v podpoře růstu a přežívání myelomových buněk, rezistenci na protinádorové léky a migraci myelomových buněk. Tato nejnovější generace léků s protimyelomovým účinkem interferuje s jednou nebo více těmito reakcemi či vazbami mezi nádorovou buňkou a jejím okolí. Blokuje tak růst myelomových buněk a myelomové buňky jsou směřovány ke smrti. Tyto léky, známe jako antiangiogenní, imunomodulační (IMiDs - immunomodulatory drugs), cytokiny selektivně inhibující léky (SelCIDs - selective cytokine inhibitory drugs) a protinádorové vakcíny. Mají pravděpodobně potenciál k dalšímu zlepšení současných léčebných výsledků a to pravděpodobně v kombinaci se současnou známou nejlepší léčebnou strategií.

Klíčová slova: myelom – imunomodulační léky - angiogeneze

Summary: Autologous transplantation may be considered as first-line treatment for a well-defined subgroup of multiple myeloma (MM) patients younger than 65 years. It decreases the tumor burden and significantly prolongs survival, but, unfortunately, has no curative potential. The era of novel biologically-based therapies for MM began in the late '90s with the finding that bone marrow microenvironment plays a key role in promoting growth, survival, drug resistance, and migration of myeloma cells. Novel therapies in myeloma interfere with these processes in a variety of ways. They inhibit myeloma growth and induce cell death. Newer therapies, such as immune-based therapies, antiangiogenic drugs, immunomodulatory drugs (IMiDs), selective cytokine inhibitory drugs (SelCIDs) could further improve long-term therapeutic results in multiple myeloma, probably when administered in combination with current therapies.

Key words: myeloma, immunomodulatory drugs, angiogenesis

Úvod

Po dlouhé době neúspěšných zkoušení různých kombinací konvenčních chemoterapeutických režimů lze zpětně na začátku nového tisíciletí hodnotit, že zavedení autologních transplantací v 90-tych letech dvacátého století bylo jedním z průlomových kroků v léčbě mnohočetného myelomu (1). Zavedení této metody přineslo zásadní prodloužení doby do relapsu onemocnění a celkového přežití, a to v průměru o 12-18 měsíců oproti konvenční léčbě (1, 7). Mnohočetný myelom (MM) tak patří mezi jednu z mála diagnóz, u kterých je provedení autologní transplantace přínosem. V kombinaci s krátkou indukční léčbou je pro nemocné mladší 65 let léčebnou strategií první volby (9). Jde o postup celosvětově akceptovaný a mimořádně rozšířený i díky své únosné zátěži a malému riziku pro nemocné, jak podrobně rozebráno ve výše uvedených článcích. Postup nevede k vyléčení. Podobně je tomu u alogenního přístupu v jakémkoliv jeho modifikaci. Rozdílem oproti autolognímu přístupu zůstává jeho minimální aplikovatelnost díky věku a nutnosti nalezení vhodného dárce, přestože se rizika tohoto postupu dnes díky kvalitní podpůrné léčbě, řešení infekčních komplikací a zavedení minialogenních postupů výrazně snížila (1). V této chvíli běží pod záštitou EBMT první nerandomizovaná klinická studie s potenciálem odpovědět na otázku, zda je alogenní přístup přínosem oproti provedení standardní autologní transplantace.

V druhé polovině devadesátých let byl náhodně zjištěn mimořádný protimyelomový účinek thalidomidu a dalších nejméně 10-20 let bude věnováno testování thalidomidu a jemu podobných léků (29). Mezi klíčová témata nejen u myelomu patří angiogeneze – novotvorba cév, neboť přinejmenším část účinku léků nové generace je antiangiogenní (4). Běžně se dnes setkáme s novými typy protinádorových tzv. biologických léků (4, 20) a seznamujeme se se zkratkami IMiDs znamenající imunomodulační léky (immunomodulatory drugs). Podobně pak SelCIDs, což znamená cytokiny selektivně inhibující léky (selective cytokine inhibitory drugs). Nad rámec tohoto sdělení lze uvést, že u řady nádorů je zkoušena řada tzv. „target drugs“ – cílených

léků zpravidla ovlivňujících jednu či několik klíčových cest v životě nádorové buňky tak, aby došlo k její smrti (5). Klasickým příkladem je použití STI 571 (Glivec) u chronické myeloidní leukémie.

Podobně výzkumné týmy a zvláště pak farmaceutické firmy, vytváří různé typy monoklonálních protilátek, z nichž bohužel ani jedna zatím u mnohočetného myelomu nezaznamenala takový léčebný účinek jako například anti CD20 (Rituximab) u vybraných typů lymfomů. Mimořádně aktivní výzkumnou oblastí u MM je oblast protinádorových vakcín (13). Rozbor této problematiky lze najít v článku dr. Büchlera, který je součástí tohoto suplementa. Zde chceme jen připomenout, že přes nepochybný pokrok v této oblasti, zůstává použití protinádorových vakcín u MM stále experimentální oblastí, která na základě výsledků prvních 6 let spíše zůstává za očekáváním do ní vloženého (13). Lze rovněž ukázat, kde se stala klíčová změna v přístupu výzkumníků na konci devadesátých let při zkoumání účinku nových léků u MM. Touto změnou je definování zásadního významu mikroprostředí myelomových buněk pro jejich další chování. Nejbližší aktivní vazby a vztahy myelomových buněk s okolními buňkami hrají klíčovou roli v podpoře růstu a přežívání myelomových buněk, rezistenci na protinádorové léky a migraci myelomových buněk (4,5, 15). Nejnovější generace testovaných léků jsou proto testovány v nových experimentálních modelech myelomu in vitro, které simulují podmínky myelomových buněk v organismu (4, 20, 21). Vytvoření takových modelů trvalo výzkumníkům řadu let a mají je k dispozici jen ty nejvyspělejší výzkumné týmy. Takto byla objevena účinnost řady nových molekul především ze skupiny IMiDs, jejíž protimyelomový účinek je daný interferencí účinné látky s jednou nebo více reakcemi či vazbami mezi nádorovou buňkou a jejím okolí. Výsledkem je zablokování či zpomalení růstu myelomové buňky, její nasměrování k smrti či změna rezistence (4).

Níže je uveden velmi stručný přehled nových perspektivních léků testovaných u mnohočetného myelomu v současnosti. V tabulce 1 je uveden stručný přehled nově zkoušených léků.

Přehled nových léčiv

THALIDOMID a skupina imunomodulačních léků (imunomodulace & angiogeneze)

Část účinku léků ze skupiny imunomodulačních léků (IMiDs) je antiangiogenní (4). Thalidomid byl prvním klinicky zkušným lékem této skupiny, někdy je považován spíše za jen antiangiogenní lék (29). Angiogeneze je novotvorba cév. Podrobněji je vysvětlena spolu s účinností thalidomidu v následujícím společném sdělení s pražskými kolegy, kteří již dříve publikovali své první zkušenosti s použitím thalidomidu u MM (25). IMiDs mají signifikantně vyšší imunomodulační aktivitu než thalidomid. Zprávy z prvních studií ukázaly, že IMiDs mohou zvyšovat proliferaci T lymfocytů, aktivitu NK buněk, zvyšovat u různých typů buněk produkci IL-2, IL-12, protizánětlivých cytokinů včetně IL-10, a naopak snižovat či blokovat produkci prozánětlivých cytokinů typu TNF alfa, IL-1 beta, a jiných (4, 16, 17). Výsledným efektem IMiDs tedy může být přímý i nepřímý inhibiční efekt na růst myelomových buněk (obecně nádorových buněk, neboť tyto léky jsou zkoušeny u řady nádorů). Nejasný je význam IMiDs při oslabení rezistence myelomových buněk na jiná cytostatika a některé jejich účinky jsou označovány jako jasně anti-angiogenní (4).

Thalidomid je velmi dobře účinný u relabujících či refrakterních myelomů, zvláště pak v kombinaci s dexametazonem (10). Běží ne jedna, ale nejméně 5 velkých randomizovaných klinických studií fáze III zkoušející zařadit thalidomid do indukční či udržovací léčby a to u nově diagnostikovaných nemocných. Věrohodné zhodnocení jeho přínosu bude možné nejdříve za 5-7 let. V této době bylo thalidomidem odléčeno několik tisíc nemocných. Je zjevné, že lék má řadu nežádoucích účinků včetně proslule známé nešťastné teratogenity. Je to lék vyvinutý v padesátých letech a rozhodně nebyl vytvářen s cílem léčit myelom. Logicky tedy farmaceutické firmy (krok udává firma Celgene) vyvinuly další léky ze skupiny nazývané IMiDs (17). Jde o perorální analogy thalidomidu s výrazně lepším bezpečnostním a toxickým profilem, bez teratogenity a současně o několik řádů in vitro účinnější (např. pro Actimid je udávána 15 000 x vyšší inhibiční aktivita TNF alfa oproti thalidomidu). Z výzkumné líhne firmy Celgene sem patří nejedle zkoumaný Revimid (CC-5013) ve fázi II. Nejnověji pak Actimid (CC-4047), o jehož účinnosti ve fázi III klinické studie hovořil dr. Schey poprvé toto léto na kongresu ISEH 2002 (International Society of Experimental Hematology) v Montrealu (28). Z celkem 18 relabujících či rezistentních nemocných dosáhlo 44 % (8/18) nejméně parciální remisi včetně jedné CR. Limitující toxicitou byla neutropenie a trombóza, doposud nebyla definovaná maximální tolerovatelná dávka (28). Australská firma Progen Industrie nedávno ohlásila zahájení klinické fáze II léku s označením PI-88, který výrazně inhibuje angiogenezi a metastatický proces obecně. Nutno podotknout, že v této chvíli se ve světě zkouší více než 50 antiangiogenních léků, z nichž řada z nich jsou přímými inhibitory jako např. bevacizumab (anti VEGF), který je silným inhibitorem proangiogenního vaskulárního endoteliálního faktoru (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor).

Mezi angiogenní léky je řazen Neovastat (AE-941; Aeterna Laboratories, Quebec City, Canada) je přírodní produkt získaný z chrupavky, v tomto případě z chrupavky žraloka. Bylo prokázáno, že Neovastat blokuje metaloproteinázy, skupinu enzymů mající důležitou roli v migraci a růstu nádoru. Rovněž byl prokázán antiangiogenní účinek Neovastatu související s obsazením míst receptoru pro angiogenní faktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Výsledky multicentrických fází II nejsou doposud plně k dispozici, v případě je fáze III i u nemocných s MM (14). Zdá se však, že výsledky nebudou tak přesvědčivé jako u thalidomidu, IMiDs analogií a PS-341.

VELCADE (PS-341)

Zcela nově působícím lékem u MM je jeden z inhibitorů proteosomů Velcade (bortezomid; PS-341; firma Millenium Pharmaceuticals Inc., injekční léková forma), který již byl testován u relabujících a refrakterních nemocných s MM ve fázi II. Tře-

baže mechanismus jeho účinku není jednoznačně definovaný, jedná se o lék se zcela novým mechanismem účinku vedoucím k přímé inhibici růstu myelomových buněk i nepřímého ovlivnění myelomových buněk prostřednictvím inhibice produkce cytokinů umožňující růst buněk (20). Proteosom je komplex enzymů, který je aktivní v konečných fázích různých buněčných funkcí, včetně růstu. Proteosomy štěpí různé proteiny, které dokončily svoji určenou funkci a umožňují tak pokračovat v následných dějích v buňce. Inhibitory proteosomů přerušují tento proces a vedou k apoptóze myelomové buňky. Navíc brání vazbě myelomové buňky na okolní stromální buňky (20, 21). Tak přerušují komplex reakcí umožňující myelomové buňce žít a růst. Jednou z klíčových inhibicí je snížení aktivity nukleárního faktoru NF- κ B v myelomových buňkách, který má zásadní role v aktivitě buňky, imunitní odpovědi, osteoklastické aktivity, onkogenezi (24). Mezi mechanismy účinku patří souhrnně inhibice několika signálních cest klíčových pro růst buňky, indukce apoptózy, inhibice exprese adhezivních molekul, produkce IL-6 a další. Je účinný v monoterapii a rovněž v kombinaci s dalšími cytostatiky a také radiačním zářením, kdy lze jeho efekt označit za synergický. V nedávno prezentované největší studii fáze II na kongresu ASCO 2002 (American Society of Clinical Oncology) čítající 202 nemocných u převážné části hodnotitelných nemocných, došlo k stabilizaci nemocnění, či léčebné odpovědi (27). Přesněji u 77 % z první 70 hodnotitelných nemocných, došlo zastavení progresu nemocnění (CR+PR u 39 %; MR u 9 %; SD u 30 %; PG u 17 %; u 6 % nehodnotitelná léčebná odpověď). Právě byla zahájena fáze III klinické studie, kde je PS-341 zkoušen s dexametazonem.

TRISENOX (Arsenic Trioxide)

Tento starý, původně přírodní lék a jed současně je zkoušen nejen u MM. Základním principem účinku je urychlení zrání nádorových buněk a blokování dělení buněk. Bylo prezentováno několik možných mechanismů účinku včetně inhibice IL-6, indukce exprese CD31 na určitém typu buněk imunitního systému mající potenciál zničit buňky myelomové s expresí CD38 (6). Používá se v injekční formě. Klinické studie fáze I/II jsou otevřené.

¹⁶⁶HOLMIUM –DOTMP

Tato kombinovaná látka, ve které DOTMP s vysokou vazebnou schopností na kost slouží jako nosič pro radiofarmakum Holmium vyzařující beta částice, je nazývána cílenou radioterapií skeletu (STR – skeletal targeted radiotherapy). Její testování u MM, kde je kostní postižení klíčové, probíhá v kombinaci s autologní transplantací (19). Jde o zajímavý postup. Zahájení fáze III klinické studie bylo zatím zastaveno, neboť bylo nutno modifikovat protokol z důvodu vzniku nepřiměřeně časně i pozdní toxicity (poškození středy močového měchýře).

GENANSE (Oblimersen sodium, Bcl-2 antisense oligonukleotid)

„Antisense léky“ jsou chemicky změněné malé fragmenty DNA (oligonukleotidy), které blokují produkci specifických proteinů. Bcl-2 antisense oligonukleotid zablokuje produkci proteinu Bcl-2, který je čteně exprimován také v myelomových buňkách (22). Bcl-2 protein je antiapoptotický protein, který svým působením brání účinku chemoterapie na myelomové buňky. Výsledkem aplikace Bcl-2 antisense oligonukleotidu je významné snížení produkce proteinu Bcl-2, což zvyšuje účinnost podané terapie. Genanse je tedy zkoušen především s jinými léky, například s dexametazonem.

Z řady dalších potenciálních protimyelomových léků prokázal protimyelomový efekt estrogen Panzem (2-metoxo-estradiol), který je zkoušen ve fázi II klinické studie. Estrogenové receptory jsou přítomny na myelomových buňkách a jejich aktivací může dojít k apoptóze buněk pravděpodobně ovlivněním produkce IL-6 (33). U myelomu je testován rovněž jeden z řady inhibitorů farnesyl transferázy R11577, která je nezbytná pro aktivaci onkoproteinu ras a následně pro růst nádorové buňky.

Mezi další léky, které v preklinických testech byly významně účinné a zahajují klinické testování patří TRAIL/Apo2 ligand od firmy Immunex/Genentech (23) a PTK787 firmy Novartis.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Třebaže je ve světě testována řada monoklonálních protilátek, bohužel ani jedna z nich zatím u MM jednoznačně neprokázala zásadní účinnost. Jen několik monoklonálních protilátek dosáhlo při testování fáze I/II klinické studie. Mezi ně patří anti CD20 (Rituximab) velmi účinný u lymfomů, bohužel ne dostatečně u MM. Zajímavou kombinací pro klinické experimenty se zdá použití Rituximabu v kombinaci s interferonem gamma, který je schopen zvýšit expresi antigenu CD 20 na povrchu myelomových buněk (32). V této chvíli se zdá snad perspektivní protilátkou ANTI HM 1.24 pocházející z Japonska (26), u které běží fáze I/II klinické studie. Ve fázi experimentální je BREVAREX, protilátka proti mucinu s významnou expesí na povrchu myelomových buněk (12). Protilátka anti CD138 se ukázala neúčinnou, byť je v současnosti nejčastěji používána k izolaci myelomových buněk (18). Její vlastnosti by mohly být výhodně využity v kombinaci s radioaktivními prvky (31).

LÉKY INHIBUJÍCÍ OSTEOLÝZU

Bisfosfonáty patří dnes mezi standardní podpůrnou léčbu nemocných s mnohočetným myelomem, ať už mají či nemají osteolytická ložiska (viz guidelines v tomto suplementu). Přínos dlouhodobé léčby bisfosfonáty byl jednoznačně prokázán a v českém písemnictví opakovaně publikován (1, 2). Tyto léky upravují hyperkalcémii, snižují frekvenci zlomenin, bolest a zlepšují kvalitu života. Není zcela jasné, zda nové generace léčiv (Zolendronat, Ibandronat) předčí v dlouhodobých přínosech generace starších bisfosfonátů účinných u MM – pamidronatu či klodronatu. V této chvíli lze říct, že novější preparáty mají jen několik dílčích výhod bez ovlivnění vlastního výsledku léčby nádoru (2). Pokud se týká injekční formy, mají nové generace výhodu v rychlosti podání, které je maximálně 15- 30 minut u zolendronatu, oproti 2-4 hodinám u pamidronatu a 3 hodinám u klodronatu. Druhým dílčí výhodou proti nejstaršímu z nich klodronatu je u obou novějších preparátů (pamidronat, zolendronat) méně častá frekvence podání (1x měsíčně oproti 2x měsíčně) oproti klodronatu. Klodronat (Bonfos či Lodronat) je ale dostupný v perorální formě (1, 2). Ta je také díky ekonomickým aspektům nejčastěji používanou formou v České republice, třebaže nejčastěji používanou formou v zahraničí je pamidronat a nověji zolendronat. Běží několik klinických studií, které se snaží prokázat pozitivní vliv zolendronatu na celkové přežití, neboť v několika preklinických studiích byl prokázán přímý protimyelomový efekt zolendronatu (11). V této chvíli tuto hypotézu nelze rozhodně na podkladě klinických výsledků potvrdit.

Tabulka 1. Přehled nové zkoumaných léků účinných u mnohočetného myelomu.

| Lék | stav výzkumu | Firma |
|-------------------------------------|--------------|----------------------------|
| THALIDOMID | fáze III | Celgene Corp. |
| REVIMID | fáze II/III | Celgene Corp. |
| ACTIMID | fáze I/II | Celgene Corp. |
| VELCADE (PS-341) | fáze II | Millennium Pharmaceut. |
| GENANSE | fáze III | Genta Inc. |
| TRISENOX (arsenic) | fáze I/II | Cell Therapeutics |
| NEOVASTAT | fáze II | Aeterna Laboratories Inc |
| 166 Holmium –DOTM Skeletal Targeted | P fáze I/II | NeoRx Corp |
| PI-88 | fáze II | Progen Industrie |
| Osteoprotegerin (OPG) | fáze II | – |
| R11577 | fáze I | Janssen Pharmaceutica Inc. |
| PANZEM (2-metoxystradiol) | fáze II | EtreMed Inc. |

Tabulka 2. Přehled možných současných i nových strategií pro udržovací léčbu u mnohočetného myelomu.

Interferon- alfa +/- prednison či dexametazon ● Dexametazon
● Thalidomid +/- dexametazon ● Nové IMiDs +/- dexametazon
● Konsolidační léčba ● Protinádorové vakcíny ● Bisfosfonáty *

* dlouhodobá léčba bisfosfonáty patří dle dnešních poznatků vždy do udržovací léčby jako standardní podpůrná léčba nezávisle na jiných použitých léčích

Jsou tu nové léky, osteoprotegerin (OPG) a RANK-Fc, které jsou schopny inhibice interakce myelomových buněk a osteoklastů (11). V preklinických pokusech byl prokázán jejich výrazný blokující účinek na destrukci kostní hmoty. Běží klinické studie fáze I/II. Z podpůrných perspektivních metod je zajímavou ortopedickou novinkou kyfoplastika. Jde zjednodušeně o cílenou, málo invazivní (téměř injekční) aplikaci speciální zpevňovací hmoty do postiženého obratle. Podle prvních zkušeností přednesených na kongresu amerických hematologů dramaticky snižuje bolest, zvyšuje funkční schopnosti a přitom oproti operačnímu řešení nezařazuje nemocného. Doposud však nebyly publikované žádné reprezentativní výsledky o použitelnosti této metody.

Diskuse

Z výše uvedených informací vyplývá, že myelomová veřejnost s napětím čeká na konec tohoto desetiletí, kdy testování řady výše uvedených perspektivních léčiv může dospět k zajímavým reprezentativním výsledkům. Na další klíčový pokrok v léčbě mnohočetného myelomu se tak možná nebude čekat více než dvacet let, jak tomu bylo od doby zavedení melfalanu a kortikoidů po objevení významu autologních transplantací pro tuto diagnózu. Jak zkoumání probíhá, kam výzkum směřuje, jaké jsou cíle a jaké výsledky lze očekávat?

Zjednodušeně lze říct, že výzkum se soustřeďuje na indukční léčbu a zvláště pak na léčbu udržovací. V řadě nově randomizovaných studií zůstává pevně zakotvena role transplantační léčby provedené po krátké indukční léčbě. Její intenzita se již nezvyšuje. Ne všichni odborníci se ztotožnili s myšlenkou, že tandemová transplantace je lepší než jednoduchá (30). Chybí rovněž jasné průkazy z randomizovaných studií (8). Jen ojedinele se nadále zkoumá v oblasti velikosti dávek a kombinace cytostatik použitých v myeloablativním režimu. Melfalan 200 mg/m² je považován za optimální režim (podívej guidelines na konci suplementu). Nové léky typu IMiDs jsou a budou zkoušeny v monoterapii a zvláště pak asi v kombinaci s kortikoidy, jak naznačují první zahájené randomizované studie s thalidomidem (10). Přehled různých typů udržovací léčby zvažované v současnosti nabízí tabulka 2. Je možné, že při mimořádném účinku některých z nových léků, bude znovu otevřena otázka nutnosti či vhodnosti provedení autologní transplantace.

Podobně jako jiné výzkumné skupiny, jak již zmíněno dříve, rovněž považujeme za klíčovou pro další zlepšování prognózy potransplantační léčbu. Je nutno si neustále klást otázku zda „vyléčení“ je cíl. Je samozřejmé, že při zjednodušení musí být cílem vyléčení. Ale nemělo by platit heslo „vyléčení za každou cenu“! Kvalita života je významným faktorem v rozhodovacím procesu (3). V řadě případů může být společensky akceptovatelné dlouhodobé zklidnění onemocnění při udržení velmi dobré kvality života a bezpečnou léčbou, než agresivní zatěžující léčba s malou šancí na vyléčení za cenu podstoupení vysokého rizika. Takový je dnes například stále rozdíl mezi ziskem z autologní a alogenní transplantace. Vývoj nových léků typu IMiDs s malým množstvím nežádoucích účinků a v řadě případů s jednoduchou aplikační perorální formou nahrává pokroku, který dbá na kvalitu života.

Čemu říkáme vyléčení? Přežití v 10 letech od zahájení léčby bylo a je při použití konvenční chemoterapie < 10 % (1). Zdá se, že nejlepší současné výsledky studií využívajících autologní transplantaci mají reálné předpoklady dosáhnou v 10 letech přežití kolem 20-25 % (9). Kombinace nových biologických léků s auto-

logní transplantací bude tedy mít cíle překonat např. 33% přežití v 10 letech. Důležité bude také hodnocení doby do relapsu onemocnění, neboť řada nemocných přežívající tuto hranici v současnosti má za sebou několik chemoterapeutických režimů a kvalita života je nízká. Důraz na dlouhodobé zklidnění onemocnění při minimální léčebné intervenci je logickým požadavkem na nové moderní pojetí léčby, byť ambice takové strategie nemusí být vyléčení nemocného.

Jiným neméně důležitým aspektem souvisejícím s rychle se šířící vlnou nových biologických preparátů je naše připravenost používat takové léky. Jde především o laboratorní zázemí s možnostmi vyhodnotit nejen standardní známé prognostické faktory, ale například úroveň angiogeneze v kostní dřeni nemocného, hladiny angiogenních aktivátorů, inhibitorů či statinů v biologickém materiálu (sérum či plazma, moč). Podobně je tomu s vyhodnocením stavu imunitního systému, jehož některé prvky mohou být důležité pro účinnost doposud problematických protinádorových vakcín u MM. Je zřejmé, že u řady takto stanovených cytokinů, bude testován jejich prognostický potenciál. V případě úspěchu bude například nezbytné dávat určitý typ léku IMiDs podle zjištěných výsledků angiogenních cytokinů v séru, neboť každý z derivátů ze skupiny IMiDs bude více či méně inhibovat právě určitý proangiogenní faktor. Ještě výrazněji bude tato skutečnost nezbytná při použití přímých inhibitorů angiogeneze. Hovoříme tedy o léčbě „šité na míru“ („tailored therapy“).

Jak je to s moderní léčbou MM v České republice. Stav v České republice a naší připravenost nelze považovat za dokonalou. Thalidomid, dnes na celém světě velmi rozšířený lék, používá jen několik center. Jak je uvedeno v následujícím sdělení, máme zkušenosti s užíváním thalidomidu jen u několika desítek nemocných. V praxi to znamená, že jen několika nemocným v ČR bylo umožněno mít z mimořádného protimyelomového účinku tha-

lidomidu přínos. Pravděpodobně zvláště proto, že nejde o registrovaný lék a k jeho získání je nutno vyplnění několika formulářů, komunikací s partnerem v zahraničí – tedy nadstandardní postupy vyžadující hodně času. Řada hematologů a onkologů o této možnosti bohužel zatím ani neví. **Pomoci „horké linky“ České myelomové skupiny (05 4719 2413) nabízíme možnost zařadit relabujícího či rezistentního nemocného, s kterým si nevíte rady do „thalidomidového programu“.**

Bohužel ani naše největší a nejorganizovanější centra doposud nedosahují takové světové prestiže, aby byla začleněna do fázi II zkoušející nové mimořádně účinné léky např. typu IMiDs. Vakcinační léčba je mimořádně laboratorně náročná. Po jejím zvládnutí je nezbytné postoupení schvalovacích procedur, aby vakcína mohla být legálně podaná. Téměř rok již vyjednává naše centrum (Interní hematologická klinika FN Brno) s pojišťovny a se Statním ústavem pro kontrolu léčiv. Zdá se, že bezpečnostní opatření a nepružnost v ČR daleko předčí podobné instituce v zahraničí. Neexistují však nepřekonatelné problémy a věříme, že i statní orgány chtějí a usilovně hledají cesty, jak podpořit výzkum a rychlé zavádění nových léčebných možností do klinické praxe. Jen tak může naše zaostávání za světem být v budoucnu o něco menší.

Závěr

Zatímco se autologní transplantace stala standardním léčebným postupem u nemocných s MM objevila se na přelomu tisíciletí řada nových od cytostatik zcela rozdílných biologických léků s mimořádně silným protimyelomovým efektem. Jejich zkoumání v klinických studiích je mimořádně intenzivní a nezbyvá než věřit, že mezi nimi bude několik nových léků, které dále zlepší prognózu nemocných s mnohočetným myelomem.

Literatura

1. Adam Z., Hájek R., Mayer J., Ščudla V., Vorlíček J. (1999) Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Masaryk Univerzity Press, Brno, ss. 370
2. Adam Z. Je pamidronat lepší než klodronat? *Vnitřní lékařství* 48, 2002, 357.
3. Adam Z., Pour L., Svobodník A. et al.: Kvalita života a tolerance udržovací léčby u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitřní lékařství* 48, 2002, 216-229.
4. Anderson K.C.: Novel biologically based therapies for myeloma. *Cancer J Suppl* 1, 2001: 19-23.
5. Anderson K.C.: Targeted therapy for multiple myeloma. *Semin Hematol* 38, 2001, 286-294.
6. Anderson K.C., Boise L.H., Louie R., Waxman S.: Arsenic trioxide in multiple myeloma: rationale and future directions. *Cancer J* 8, 2002:12-25.
7. Aital M, Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335, 1996: 91-97.
8. Aital, M., Harousseau, J.L., Facon, T.T. Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the „Inter Groupe Francophone du Myeloma“ (IFM). VIII. International Myeloma Workshop 2001, Banff Canada, Abstracts book, 28 (S15).
9. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89, 1997: 789-793.
10. Barlogie B., Tricot G., Anaissie E.: Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 28, 2001:577-582.
11. Berenson J.R.: Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Am J Health Syst Pharm* 58, 2001 Suppl 3: S16-20.
12. Brossart P., Schneider A., Dill P. et al.: The epithelial tumor antigen MUC1 is expressed in hematological malignancies and is recognized by MUC1-specific cytotoxic T-lymphocytes. *Cancer Res* 61, 2001: 6846- 6850.
13. Büchler T., Hájek R.: Dendritic cell vaccines in the treatment of multiple myeloma. *Medical Oncology přijato k publikaci v r. 2002.*
14. Falardeau P., Champagne P., Poyet P., Hariton C., Dupont E.: Neovastat, a naturally occurring multifunctional antiangiogenic drug, in phase III clinical trials. *Semin Oncol* 28, 2001: 620-625.
15. Gupta D., Treon S.P., Shima Y. et al.: Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 15, 2001:1950-1961.
16. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al.: Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 98, 2001: 3495-3496.
17. Dredge K., Marriott J.B., Todryk S.M.: Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol* 168, 2002: 4914-4919.
18. Fišerová A., Hájek R., Doubek M.: Imunomagnetická separace myelomových buněk. *Klinická onkologie* 2, 2001: 46-49.
19. Giralt S., Champlin R., Alexanian R. et al.: Results of the phase I/II trial with 166Ho-DOTMP plus high dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. VIII Int Myeloma workshop Banff Kanada, 2001, Abstract book: 40 (abstr. 24).
20. Hideshima T, Chauhan D, Podar K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson K.C.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol* 2001, 28(6): 607-612.
21. Hideshima T., Richardson P., Chauhan D.: The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 61, 2001: 3071-3076.
22. Klasa R.J., Gillum A.M., Klem R.E., Frankel S.R. Oblimersen Bcl-2 antisense: facilitating apoptosis in anticancer treatment. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 12, 2002:193-213.
23. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V., Anderson K.C., Treon S.P.: Concepts in the use of TRAIL/Apo2L: an emerging biotechnology for myeloma and other neoplasias. *Expert Opin Investig Drugs* 10, 2001, 250-256.
24. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al.: Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002 99: 4079-4086.
25. Neuwirtová R., Špička L., Karban J., Rotterová J., Cmunt E., Válková V.: Naše zkušenosti s léčbou myelomu thalidomidem. *Hematologie a transfuze dnes* 1, 2002, 13-19.
26. Ozaki S., Abe M., Goto T. et al. Antibody-based immunotherapy against a myeloma cell-specific antibody HM 1.24. VIII Int Myeloma workshop Banff Kanada, 2001, Abstract book: 42 (abstr. 254).
27. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Traynor A., et al.: Phase II study of the proteasome inhibitor PS-341 in multiple myeloma (MM) patients (pts) with relapsed/refractory disease. *J Clin Oncol* 21, 2002, Suppl. (part 1 from 2): 11a (abstr 40).
28. Schey S., Jones R., Raj K. et al.: A phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog (CC 4047) in relapse/refractory multiple myeloma. *Experimental Hematology* 6, 2002 (Suppl 1): 98 (abstr. 248).
29. Singhal S., Mehta J., Desikan R., et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341, 1999: 1565-1571.
30. Sirohi B., Powles R., Singhal S.: Second high-dose melphalan autografts for myeloma patients relapsing after one autograft: results equivalent to tandem transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 29, 2002 (Suppl 2), 12 (abstr. 121).
31. Supiot S., Favier-Chauvet A., Couturier O., Heymann M.F., et al.: Comparison of the biologic effects of MA5 and B-B4 monoclonal antibody labeled with iodine-131 and bismuth-213 on multiple myeloma. *Cancer* 94, 2002 (Suppl):1202-1209.
32. Treon S.P., Pilarski L.M., Belch A.R. et al.: CD20-directed serotherapy in patients with multiple myeloma: biologic considerations and therapeutic applications. *J Immunother* 25, 2002:72-81.
33. Wang L.H., Yang X.Y., Mihalic K., Xiao W., Li D., Farrar W.L.: Activation of estrogen receptor blocks interleukin-6-inducible cell growth of human multiple myeloma involving molecular cross-talk between estrogen receptor and STAT3 mediated by co-regulator PIAS3. *J Biol Chem* 276, 2001:31839-31844.