

# Η θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος

## Α' ΜΕΡΟΣ

Β. ΣΕΪΤΑΝΙΔΗΣ

ΑΕ Καθηγητής, Διευθυντής Αιματολογικού  
Τμήματος, Νοσοκομείο «Υγεία»

**Σ**τη θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος (ΠΜ) μόλις τώρα αρχίζει να διαφαίνεται η ιδέα ότι το νόσημα αυτό, που θεωρούνταν και θεωρείται ακόμη ανίατο, μπορεί να μετατραπεί σε χρόνιο, δηλαδή οι ασθενείς να παραμένουν σε παρακολούθηση και να χορηγείται θεραπεία μόνο όταν προκύπτει ανάγκη. Η νέα αυτή θεώρηση συμπίπτει με την ωρίμανση μιας σειράς κλινικών μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα νέα αντιμυελωματικά φάρμακα (Thalidomide, Revlimid, Velcade, Πηγκυλιωμένη Δοξορουβικίνη) σε συνδυασμό ή όχι με τα κλασσικά Melphalan (Μελφαλάνη) και κορτικοειδή. Είναι ενδιαφέρον σχετικά με την άποψη αυτή το editorial του Rajkuman στο περιοδικό της Mayo Clinic (Mayo Clinic Proc) τον Οκτώβριο του 2008.

Ο Rajkuman αναρωτιέται αν είμαστε μπροστά σε μια επανάληψη του φαινομένου CHOP, όπως χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μη Hodgkin's λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα, αν δηλαδή έχουμε και στο ΠΜ ήδη τα φάρμακα για να φτιάξουμε το συνδυασμό που θα έχει τα αντίστοιχα αποτελέσματα. Προς το παρόν αυτό δεν είναι γνωστό. Πολλές κλινικές μελέτες είναι σε εξέλιξη και ο χρόνος θα δείξει αν η βελτίωση της επιδεξιότητάς μας στη χρησιμοποίηση αυτών των νέων φαρμάκων θα οδηγήσει στα επόμενα χρόνια στο "CHOP" του μυελώματος. Γνωρίζουμε πάντως ότι στους ασθενείς που διεγνώσθησαν με ΠΜ τα τελευταία 10 έτη η γενική επιβίωση (OS) έχει αυξηθεί κατά 50% σε σχέση με παλαιότερα.

Η θεραπεία του ΠΜ έχει γίνει μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, με την εισαγωγή

νέων φαρμάκων και ιδιαίτερα με το πλήθος των κλινικών μελετών στις οποίες χρησιμοποιούνται σε διάφορους συνδυασμούς τα νεότερα φάρμακα. Έτσι, η θεραπεία του ΠΜ έχει αλλάξει επανειλημμένα, χωρίς ακόμη να έχουν καθιερωθεί σταθερές κατευθυντήριες οδηγίες που να είναι γενικότερα αποδεκτές. Το σημείο πάντως στο οποίο υπάρχει γενική συμφωνία (προς το παρόν) είναι ότι η θεραπεία του ΠΜ, αμέσως μετά τη διάγνωση, σχεδιάζεται και προσαρμόζεται λαμβάνοντας υπόψιν αφ'ένος μεν την ηλικία του ασθενούς, αφ'έτερου δε τη δυνατότητα και τη θέλησή του να πάρει υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας (HD) με υποστήριξη αυτολόγων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT).

### Η πρώτη γραμμή θεραπεία του ΠΜ σε ασθενείς μεγαλύτερους των 70 ετών ή νεότερους ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν HD και ASCT

Για τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών) ή για νεότερα άτομα στα οποία συνυπάρχουν διάφορες άλλες σημαντικές παθολογικές καταστάσεις, το σχήμα Alexanian (Melphalan-Prednisolone-MP) είναι απολύτως επαρκές.

Στην Ισπανική μελέτη της PETHEMA αλλά και στην κλασική μελέτη VISTA περιελήφθησαν και λίγοι ασθενείς που ήταν μεγαλύτεροι των 80 ετών. Στις μελέτες αυτές, εκτός του MP, οι ασθενείς έλαβαν και Velcade (MPV). Οι ασθενείς που ήταν μεταξύ 80-85 ετών ήταν πολύ λίγοι και καλά επιλεγμένοι ως προς την κατάσταση ικανότητας. Στη μελέτη IFM 01/01 που συνέκρινε MPT με κλασικό MP, εντάχθηκαν ασθενείς >75 ετών (διάρθρωση ηλικία 78,5 έτη) και το 36% των ασθενών ήταν ≥80 ετών. Στην τελευταία

αυτή μελέτη, παρά το γεγονός ότι η Θαλιδομίδη χορηγήθηκε σε χαμηλή σχετικά δόση (100mg), υπήρξε πολύ καλύτερη ανταπόκριση όσον αφορά στην επιβίωση (45,3 μήνες vs 27,7) σε σχέση με την ομάδα που ήταν μόνο σε MP.

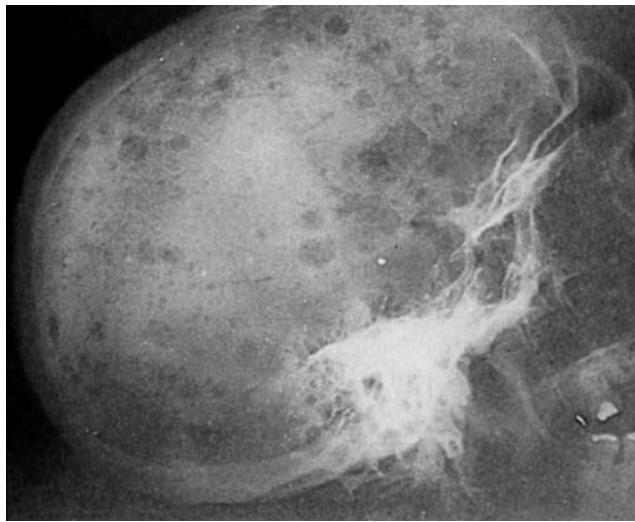
Το σχήμα MP χρησιμοποιείται στους ασθενείς με ΠΜ τουλάχιστον για 40 έτη και έχει διπλασιάσει τη διάμεση επιβίωσή τους από 1,5 έτος σε 3 σε σχέση με την υποστηρικτική αγωγή και τις χαμηλές δόσεις κορτικοειδών που χρησιμοποιούνταν πριν την εισαγωγή του. Το σχήμα MP σπανίως προκαλεί πλήρη ύφεση της νόσου (3-7%), αλλά σχετικά συχνά (40-50%) προκαλεί μερική ύφεση. Σε ένα ποσοστό 20% προκαλεί σταθεροποίηση της νόσου για διάστημα 3 έως 9 μηνών. Για την επίτευξη πλήρους ή μερικής ύφεσης, χρειάζονται 6 έως 12 και μερικές φορές περισσότερα μηνιαία σχήματα. Μπορεί κλινική βελτίωση του ασθενούς να παρατηρηθεί και μετά από δύο ή τρία σχήματα, αλλά το μέγιστο της ανταπόκρισης σπάνια επιτυγχάνεται πριν το έκτο σχήμα. Η διάρκεια της ύφεσης κυμαίνεται από 6 έως 18 μήνες. Έχουν περιγραφεί όμως ασθενείς που παρέμειναν σε ύφεση, με MP μόνο, για περισσότερα από τρία έτη. Για το 20% της κατηγορίας των ασθενών (>80 ετών) που δε θα επιτύχουν ύφεση ή σταθεροποίηση της νόσου, η πρόγνωση είναι «επιθυμητή» και υποδηλώνει την επαρκή απορρόφηση του Melphalan. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοειδών στις δόσεις που χρησιμοποιούνται με το MP είναι γνωστές, συνήθως ήπιες και εύκολο να αντιμετωπιστούν ακόμη και στους ασθενείς αυτής της ηλικίας.

### Η εισαγωγή της Θαλιδομίδης

Από το 2000, σε ασθενείς ηλικίας 70-

80 ετών με καλή σχετικά βιολογική κατάσταση προστίθεται η Θαλιδομίδη (T) στο σχήμα MP. Με την προσθήκη αυτή έγιναν μελέτες φάσης III συγκρίνοντας το κλασικό MP με το σχήμα MPT. Είχε προηγηθεί μια μελέτη φάσης II σε μικρό αριθμό ασθενών όπου το MPT έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι μελέτες φάσης III αφορούσαν σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές ήταν μία Ιταλική (CIMEMA), δύο Γαλλικές (IFM), μία από τις Σκανδιναβικές χώρες (Nordic Study) και μία από την Ολλανδία (HONVON). Στις μελέτες αυτές, περιλαμβάνονταν και κάποιοι ασθενείς 60-70 ετών που δεν επρόκειτο να λάβουν ASCT, όπως και λίγοι ασθενείς 80-85 ετών. Από όλες αυτές τις μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων δημοσιεύθηκαν το 2007 και αναθεωρήθηκαν το 2008 στο "Blood" ή παρουσιάστηκαν στο ASH-2008 φαίνεται ότι ο συνδυασμός MPT είναι πολύ ανώτερος σε όλες τις παραμέτρους που αφορούν στην αποτελεσματικότητα, όπως πλήρη ύφεση (CR), πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR), επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) και ολική επιβίωση (OS) σε σχέση με το κλασικό σχήμα MP. Βέβαια η Θαλιδομίδη επιβάρυνε το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας. Υπνηλία, δυσκοιλιότητα, περιφερική νευροπάθεια και θρομβώσεις αναφέρθηκαν σε σημαντική συχνότητα και σε κάποιες περιπτώσεις έγιναν αίτια διακοπής της θεραπείας. Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι στις μελέτες του IFM οι ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών της ομάδος του MPT είχαν διάμεση ολική επιβίωση (OS) που έφθασε τους 52 μήνες και χωρίς κανένα θάνατο που να σχετίζεται με τη θεραπεία. Σαν συνέπεια αυτών των αποτελεσμάτων, σήμερα ο συνδυασμός MPT θεωρείται από πολλούς η θεραπεία εκλογής για ασθενείς που δεν προβλέπεται να λάβουν ASCT.

Μια άλλη πολυκεντρική μελέτη (ΗΠΑ, Αυστραλία, Ισπανία, Πολωνία), που χρησιμοποίησε επίσης τη Θαλιδομίδη, δημοσιεύτηκε στο JCO το 2008 και αφορούσε σε 470 ασθενείς με ΠΜ που δεν είχαν πάρει προηγουμένως άλλη θεραπεία. Οι ασθενείς της μελέτης αυτής τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα πήρε Θαλιδομίδη και Δεξαμεθαζόνη (TD) και η δεύτερη Δεξαμεθα-



**Εικόνα 1.** Πολλαπλό μυέλωμα. Απεικονίζονται μικρές πολλαπλές ομοιόμορφες σαφώς αφοριζόμενες στρογγυλές δι-αυγάσεις (οστεολύσεις) στο θόλο του κρανίου, χωρίς σκλήρυνση των χειλέων. (από το βιβλίο του Δημ. Ι. Γουλέ, Οστεοπόρωση στην κλινική πράξη).

ζόνη και Placebo (DPI). Και στη μελέτη αυτή τα αποτελέσματα που αφορούσαν σε παραμέτρους της αποτελεσματικότητας ήταν πολύ καλύτερα για την ομάδα TD.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 ήταν συχνότερες στην ομάδα TD σε σχέση με την ομάδα DPI. Περισσότεροι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω τοξικότητας στην ομάδα TD, αλλά πιο πολλοί ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω προόδου της νόσου στην ομάδα της DPI. Η Θαλιδομίδη έχει επιπλέον το πλεονέκτημα ότι για τους ασθενείς με ΠΜ, που ενδεχομένως θα λάβουν ASCT και θα πρέπει να αποφύγουν την έκθεση στη Μεμφαλάνη, ο συνδυασμός TD σαν προετοιμασία είναι πολύ αποτελεσματικός και σχετικά ασφαλής εφόσον ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα αντιπηκτικής προφύλαξης και, κατά την άποψη μερικών, αποφευχθεί η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων. Όπως θα αναφερθεί και πιο κάτω για τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ASCT, υπάρχουν και άλλα σχήματα προετοιμασίας που χρησιμοποιούνται τα νέα φάρμακα και επιτυγχάνουν καλύτερα ποσοστά CR σε σχέση με τα παλαιότερα (VAD).

#### **Ο συνδυασμός MP με Λεναλιδομίδη (Revlimid)**

Τον Ιούνιο του 2006 η Λεναλιδομίδη πήρε έγκριση από την FDA για τη χρησιμοποίησή της σε συνδυασμό με Δεξα-

μεθαζόνη σε ασθενείς με ΠΜ που είχαν υποτροπιάσει μετά από μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία. Η Λεναλιδομίδη είναι παράγωγο της Θαλιδομίδης. Όπως και η Θαλιδομίδη, η Λεναλιδομίδη είναι ανοσοτροποποιητικός παράγοντας. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει ανινεοπλασματικές, αντιαγγειογενετικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, ενώ αναστέλλει και την προσκόλληση των μυελωματικών κυττάρων στα κύτταρα του στρώματος του μυελού. Επιπλέον, αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNFα, IL-6) και ευνοεί την κυτταροτοξική δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονών και των T-λεμφοκυττάρων προς τα μυελωματικά κύτταρα. Έχει πολύ λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά στη νευροπάθεια, τη δυσκοιλιότητα και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Έχει όμως μεγαλύτερη μυελοτοξικότητα και στη μελέτη φάσης II συνδυασμού MP με Λεναλιδομίδη (MPR) αναφέρθηκαν ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Βέβαια, με το συνδυασμό MPR δεν ενοχοποιείται εξ ολοκλήρου η Λεναλιδομίδη για τη μυελοτοξικότητα δεδομένου ότι το Melphalan από μόνο του είναι γνωστό ότι έχει σημαντική τοξική δράση στο μυελό.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης που δημοσιεύθηκαν το 2007 στο JCO οδήγησαν σε μελέτες φάσης III συγκριτικές MPR/MP που είναι σε εξέλιξη.

Η Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με Δεξαμεθαζόνη σε μελέτη φάσης II απεδεί-

► χθη ιδιαίτερα αποτελεσματικός συνδυασμός σε ασθενείς που δεν έχουν πάρει προηγούμενως άλλη θεραπεία.

Σε μελέτη φάσης III της Eastern Cooperative Oncology Group, η δόση της Λεναλιδομίδης παρέμεινε η ίδια (25mg τις ημέρες 1-21) όπως στις μελέτες φάσης II αλλά στη μια ομάδα είχε μειωθεί η ολική δόση της Δεξαμεθαζόνης η οποία χορηγούνταν μόνο τις ημέρες 1, 8, 15, 22 (σε ημερήσια δόση πάντα 40mg). Με τη μελέτη αυτή, έγινε φανερό ότι η μείωση της δόσης της Δεξαμεθαζόνης διατήρησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού (επιβίωση στα δύο έτη 75% για την ομάδα με υψηλή δόση (ολική) Δεξαμεθαζόνη και 87% για την ομάδα με τη χαμηλή ολική δόση) και μείωσε σημαντικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από αυτή τη μελέτη, ο συνδυασμός Len + Dex χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά με τη χαμηλή δόση Δεξαμεθαζόνης τόσο στους μεγαλύτερους των 65 ετών όσο και στους νεότερους ασθενείς.

#### Ο συνδυασμός MP με Bortezomib (Velcade)

Ένας άλλος συνδυασμός που αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματικός σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που δεν επιθυμούσαν ή είχαν αντενδείξεις για ASCT είναι ο συνδυασμός του MP με το Bortezomib (Velcade MPV). Ο

συνδυασμός αυτός χρησιμοποιήθηκε σε 60 ασθενείς από την Ισπανική ομάδα σε μελέτη φάσης II με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σχέση με ομάδα ασθενών αρχείου με παρόμοια χαρακτηριστικά που είχαν λάβει MP. Στη μελέτη αυτή, το ποσοστό της CR ήταν 33% και VGPR 10%. Το εντυπωσιακό αυτό ποσοστό της CR+VGPR στους μισούς σχεδόν ασθενείς έγινε η αφορμή για το σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της μεγάλης μελέτης VISTA. Τα αποτελέσματα της μελέτης VISTA δημοσιεύθηκαν στο "Blood" το 2007 και παρουσιάστηκαν στο EHA τον Ιούλιο 2008 και στο ASH-2008 εμπλουτισμένα με μακρότερη παρακολούθηση. Στη μεγάλη αυτή μελέτη, 344 ασθενείς έλαβαν MPV και 338 MP. Σε όλα τα καταληκτικά σημεία που αφορούν στην αποτελεσματικότητα, το MPV ήταν πολύ ανώτερο του MP.

Με το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης, το Velcade πήρε άδεια νέας ένδειξης για θεραπεία πρώτης γραμμής στο ΠΜ. Βέβαια, το σχήμα MPV δεν είναι ελεύθερο ανεπιθύμητων ενεργειών. Σημαντική περιφερική νευροπάθεια παρατηρείται στο 15% των ασθενών, ενώ δεν αναφέρθηκε καμία τέτοια περίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν MP. Επίσης, γαστρεντερικές διαταραχές και καταβολή ήταν πολύ πιο συχνές στους ασθενείς της ομάδας MPV από ότι

σε αυτούς της ομάδας MP. Η περιφερική νευροπάθεια που παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς της ομάδας που πήρε MPV βελτιώθηκε στο 79% εντός 2 περίπου μηνών, ενώ εξαφανίσθηκε τελείως στο 60% σε διάμεσο χρονικό διάστημα 5,7 μηνών. Μια ενδιαφέρουσα πλευρά της μελέτης VISTA παρουσιάστηκε στο ASH το Δεκέμβριο 2008 που αφορούσε στη δυνατότητα χορήγησης MPV σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Από την παρουσίαση αυτή, έγινε φανερό ότι το Velcade μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με νεφρική βλάβη την οποία μάλιστα σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να αναστρέψει.

Από την ίδια πολυεθνική ομάδα της μελέτης VISTA, στο ίδιο συνέδριο (ASH-2008), παρουσιάστηκαν στοιχεία που αφορούσαν στην ανάγκη επανέναρξης θεραπείας. 38% από τους ασθενείς της ομάδας MPV χρειάστηκαν νέα θεραπεία, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς της ομάδας MP ήταν 57%. Είναι ενδιαφέρον σχετικά να αναφερθεί ότι 10% από τους ασθενείς της ομάδας MP πέτυχαν CR και 45% PR όταν χορηγήθηκε Velcade μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά. Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι ότι και στους ασθενείς που ήδη είχαν πάρει Velcade (MPV) η επαναχορήγησή του πέτυχε 6% πλήρη και 33% PR. ■