



A mielóma multiplex és a
kezelési lehetőségek

áttekintése

2017. évi kiadás | Szerző: Dr. Brian G.M. Durie



Az **International Myeloma Foundation** kiadványa

A gyógymód megtalálása **A jobb életért**



Az International Myeloma Foundation (IMF, Nemzetközi Mielóma Alapítvány) bemutatása

Az 1990-ben létrehozott International Myeloma Foundation a mielómás betegekért alapított legrégebbi és legnagyobb jótékonyági szervezet. A világ 140 országában több, mint 350 000 tagot számláló szervezet a mielómás betegeket, családtagjaikat és az egészségügyi szakembereket segíti. Az Alapítvány számos programot kínál a kutatás, az oktatás, a támogatás és az érdekképviselés terén:

KUTATÁS Az alapítvány vezető szerepet tölt be a globális mielómakutatásban. Az alapítvány a laboratóriumi kutatás támogatása keretében 1995 óta több, mint száz, élvonalban lévő fiatal és vezető kutató munkáját segítette ösztöndíjakkal. Emellett az alapítvány egyedülállóan és kiemelkedő sikerrel segíti a világ legjobb szakembereinek együttműködését az International Myeloma Working Group (IMWG, Nemzetközi Mielóma Munkacsoport) keretében, amely neves orvosi szaklapokban jelentet meg cikkeket, kutatja a gyógyítási lehetőségeket, szakmailag támogatja az innovatív kutatók új nemzedékét és az ellátás színvonalának emelésével igyekszik jobbítani a betegek életét.

OKTATÁS Az alapítvány oktatási tevékenységei, a betegeknek és családtagjaiknak szóló szemináriumok, az orvosi centrumokban szervezett szakmai műhelyek és a regionális közösségi találkozók világszerte népszerűek. Ezeken a találkozókön a mielómás betegek és családjaik első kézből kapnak naprakész információt a mielóma kezelésére szakosodott legjobb szakorvosoktól és kutatóktól. A betegeknek, gondozóiknak és az egészségügyi szakembereknek szánt könyvtárlományunk száznál is több kiadványt számlál. Az évente frissülő tartalom ingyenesen hozzáférhető. A kiadványok több, mint húsz nyelven olvashatók.

TÁMOGATÁS Az amerikai +1 800-452-2873 telefonszámon hívható ingyenes infovonalon működő szolgálatunkon választ kaphatnak a felmerülő kérdésekre, munkatársaink évente több ezer családnak nyújtanak segítséget telefonon vagy e-mailen. Az IMF több mint 150 csoporttal működő betegtámogató hálózatot működtet Amerikában, és képzést biztosít azon elhivatott betegek, gondozók és ápolók számára, akik önkéntesen vállalják a közösségükben működő betegtámogató csoportok vezetését.

ÉRDEKKÉPVISELET Az IMF érdekképviselési programja képzést és támogatást nyújt az érintett személyeknek, hogy megfelelően tudjanak közbenjárni a mielómás betegeket érintő problémák megoldásában. Az IMF az Egyesült Államokban állami és szövetségi szinten is dolgozik az egyenlő bánásmóddért a betegbiztosítás területén. Az IMF tréningjein képzett jogi képviselők minden évben komoly sikereket érnek el a mielómás betegeket érintő fontos ügyekben.

A gyógy mód megtalálása **A jobb életért**

JOGI NYILATKOZAT A MOHA hiteles információk közlésére törekszik, de azok időszerűségével, érvényességével, teljességével kapcsolatban, illetve a tájékoztatásból fakadó esetleges károkért felelősséget nem vállal. Felhívjuk a figyelmét, hogy anyagaink kizárólag tájékoztató és ismeretterjesztő jellegűek, így nem adhatnak választ minden olyan kérdésre, amely egy adott betegséggel, kezeléssel vagy más témával kapcsolatban felmerülhet és nem pótolhatják az orvosokkal, gyógyszerészekkel vagy más egészségügyi szakemberekkel való személyes találkozást, beszélgetést és gondos kivizsgálást. Jelen beteg tájékoztató füzet az International Myeloma Foundation kiadványának magyar nyelvű fordítása, ezért kérjük, hogy a magyar sajátosságokról kérdezze kezelőorvosát.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
Mi a mielóma?	4
A mielómasejtek monoklonális fehérjetermelése	4
Kapcsolódó történeti adatok	5
Epidemiológia	10
Patofiziológia	10
Csontbetegség	10
Anémia	11
Veseműködési zavar	11
Egyéb szervműködési zavar	11
A mielóma típusai	12
Klinikai tünetek	12
Stádiummeghatározás és prognosztikai faktorok	13
A klinikai válasz meghatározása	14
Kezelés	14
Új diagnosztikus kritériumok	16
Az őssejt-transzplantációra alkalmatlan betegek számára rendelkezésre álló lehetőségek	17
Transzplantáció	19
Sugárkezelés	22
Fenntartó kezelés	22
Szupportív kezelés	22
A relabáló vagy refrakter mielóma kezelése	23
Új és kísérleti fázisban lévő gyógyszerek	25
Ajánlott olvasmány	26

Bevezetés

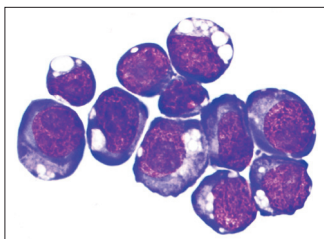
Az IMF A betegség és a kezelési lehetőségek tömör áttekintése című kiadványa a mielóma áttekintését, valamint a patofiziológia, a klinikai jellemzők és a kezelési lehetőségek tárgyalását tartalmazza. Célunk hasznos információk biztosítása mind az egészségügyi szakembereknek, mind a betegeknek.

Mi a mielóma?

A mielóma multiplex a csontvelő plazmasejtjeinek daganatos megbetegedése. A mielóma kifejezés a „mielóma multiplex” és a „plazmasejtes mielóma” megnevezések szinonimája. A rosszindulatúan burjánzó plazmasejtek (lásd 1. ábra), más néven mielómasejtek elszaporodnak a csontvelőben. A mielóma alábbi fő tüneteit a mielómasejtek csontvelőn belüli kóros felhalmozódása okozza:

- A csontvelő normál működésének gátlása, ami anémiát és/vagy alacsony fehérvérsejt- vagy vérlemezkeszámot eredményez.
- A csontvelő érintettség körüli terület és a csont pusztulása és a rákos sejtek inváziója.
- Monoklonális fehérjetermelése és felszabadulás a mielómasejtekből a vérbe és/vagy a vizeletbe.
- A normál immunfunkciók csökkenése, amit a normál immunglobulinszint csökkenése és a fertőzésekre való fokozott fogékonyság jellemez. A fertőzés még valószínűbb alacsony fehérvérsejtszám esetén.

1. ábra Mielómasejtek

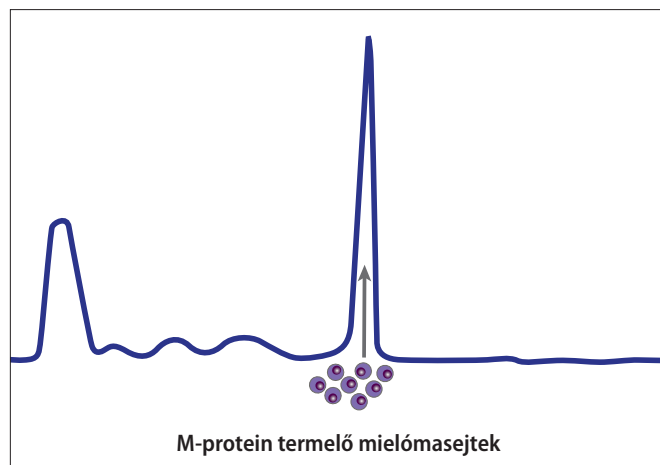


A plazmocitóma plazmasejtekből álló helyi tumor, ami a csonton belül (intramedullárisan) vagy a csonton kívül (extramedullárisan vagy a lágy szövetben) képes növekedni. Ha több plazmocitóma van jelen a csonton belül vagy kívül, akkor az állapotot szintén mielóma multiplexnek hívják. Ha a mielómás betegeknél a csontvelőn kívüli érintettség is fennáll, akkor az „extramedulláris betegségnek” hívják.

A mielómasejtek monoklonális fehérjetermelése

A mielómasejtek jellegzetes tulajdonsága a monoklonális fehérjék termelése és kiválasztása a vérbe és/vagy a vizeletbe. A termelt monoklonális fehérje mennyisége betegenként jelentősen eltérő. A mielóma értékelésénél nagyon fontos tudni, hogy a beteg mielómasejtjei nagy vagy kis mennyiségű monoklonális fehérjét termelnek-e, vagy nonszekretoros mielómáról van-e szó (ekkor nincs a vérben és a vizeletben ilyen fehérje). Ha ismert a kapcsolat a fehérjeszint és a csontvelőben lévő mielómasejtek mennyisége között, akkor értékelhető és megérthető egy adott fehérjeszint és a mielóma tumorterhelés közötti összefüggés. A monoklonális fehérjét hívják még M-proteinnek, M-komponensnek, mielómaproteinnek, paraproteinnek,

2. ábra Monoklonális csúcs



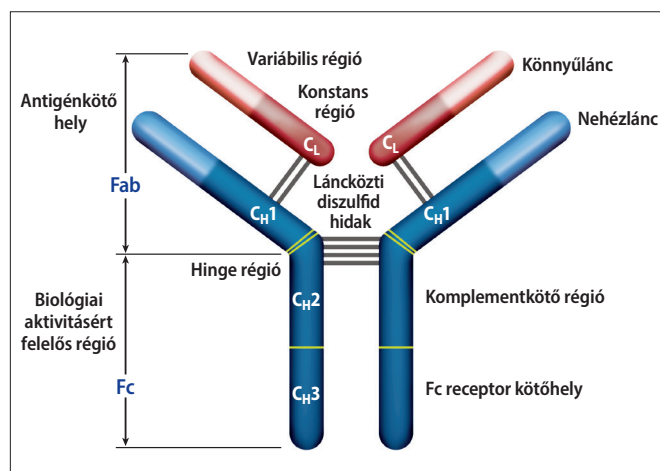
proteincsúcsnak vagy M-csúcsnak is. Csúcsnak azért hívják, mert a fehérjék szétválasztására és azonosítására alkalmazott laboratóriumi technika, az elektroforézis során egy kiemelkedő csúcsként jelenik meg (lásd 2. ábra).

A monoklonális fehérje egy immunglobulin vagy egy immunglobulin-komponens vagy fragmentum. A 3. ábrán látható egy normál immunglobulin molekula szerkezete. A mielómasejtekben az immunglobulin-termelésért felelős gének mutációja van jelen. Ezért a mielómasejtek által termelt fehérjék kóros aminosav-szekvenciával és szerkezettel rendelkeznek. Az immunglobulin normál antitest funkciója általában elvész, és a molekula háromdimenziós szerkezete is kóros lehet.

A megnövekedett kóros immunglobulin-termelésnek számos következménye van:

- A felesleges monoklonális fehérje felhalmozódik a véráramban és/vagy kiválasztódik a vizelettel.
- A kóros monoklonális molekulák képesek egymással és/vagy egyéb szövetekkel, például vérsejtekkel, az érfallal vagy egyéb véralkotóelemekkel **összetapadni**. Ezáltal csökken a véráramlás és romlik a keringés, ami hiperviskozitás szindrómát okoz (később tárgyaljuk a szövegben).
- Több könnyűlánc termelődik, mint ami szükséges a nehézláncokkal való összekapcsolódáshoz az immunglobulin-molekula létrejöttében. Ezeket a

3. ábra Az immunglobulinmolekula felépítése



felesleges könnyűláncokat Bence Jones proteinnek nevezik (lásd a „Kapcsolódó történeti adatok” című részt). A szabad Bence Jones protein molekulatömege 22.000 dalton, ami elég kicsi ahhoz, hogy azok szabadon átjussanak a vizeletbe.

- **A kóros monoklonális fehérjék számos egyéb tulajdonsággal is rendelkezhetnek**, többek között:
 - Kötődhetnek a normál véralvadási faktorokhoz, ami miatt fokozott vérzési vagy véralvadási hajlam vagy phlebitis (vénagyulladás) alakul ki.
 - Az idegekhez való kötődés neuropátiát, a keringő hormonokhoz való kötődés anyagcserezavart okoz.
- **A szabad Bence Jones proteinek** egymáshoz és/vagy más szövetekhez is kötődhetnek (ahogy a teljes immunoglobulin molekula is). Ez az alábbiakat eredményezheti:

1. **AL amloidózis** – olyan állapot, amelyben Bence Jones (általában lambda) könnyűláncok összekapcsolódnak egymással egy szimmetrikus „béta redő” nevű konfigurációban, és lerakódnak testszerte a szövetekben, például a vesében, az idegekben és a szívben; vagy
2. **Könnyűlánc lerakódás betegség (Light Chain Deposition Disease, LCDD)** – A könnyűláncok (általában kappa) rendszertelenebbül rakódnak le, azonban szelektívebben a szem és a vese kisereiben; vagy

1. táblázat Az MGUS és a mielóma meghatározása

NÉV	MEGHATÁROZÁS
Bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopátia (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS)	• A monoklonális protein jelen van, azonban szintje általában < 3,0 g/dl • Nem állnak fenn CRAB jellemzők vagy az aktív mielómára utaló egyéb jelek • A csontvelőben lévő monoklonális plazmasejtek aránya < 10%
Smoldering myeloma multiplex (SMM)	• Az MGUS-nál súlyosabb szintű betegség: szérum M-komponens > 3,0 g/dl lehet és/vagy a csontvelői plazmasejtek aránya 10–60% között van, azonban • Nem állnak fenn CRAB jellemzők vagy az aktív mielómára utaló egyéb jelek
Korai aktív mielóma	• > 60%-os csontvelői plazmasejt arány • Szabad könnyűláncok aránya > 100 • > 1 fokális MR lézió
Aktív mielóma	• Monoklonális fehérje van jelen és • Egy vagy több CRAB jellemző fennáll és/vagy szervkárosodás jelei láthatók*

*A CRAB jellemzők körébe tartozó szervkárosodás vagy a mielóma progressziójához köthető bármilyen egyéb jelentős klinikai probléma például rekurrens fertőzések vagy a kezeléstől független neuropátia

C – kalciumszint emelkedése (> 10 mg/dl)

R – renális problémák (veseműködési zavar) (kreatinin > 2 mg/dl vagy kreatinin clearance < 40 ml/perc)

A – anémia (hemoglobin < 10 g/dl vagy > 2g/dl csökkenés a beteg normál értékéhez képest)

B – bone disease (csontbetegség) (egy vagy több oszteolitikus lézió a csont röntgenfelvételen, WBLC CT vagy PET/CT)

Egy vagy több CRAB jellemző vagy a tünetekkel járó mielóma diagnózisához szükséges bármilyen jelentős probléma fennállása.

3. Monoklonális immunglobulin lerakódás betegség (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease, MIDD) – Nehézláncfragmentumok, könnyűláncfragmentumok vagy mindkettő lerakódása által okozott betegség.

Fontos tudni, hogy az automatikus kémiai analizátorokkal végzett rutin vérvizsgálati eljárások nagyon furcsa eredményeket produkálhatnak a mielómás vérminták „ragadós” vagy hiperviszkózus jellege és/vagy a kémiai reakciókkal szemben fennálló interferencia miatt.

Kapcsolódó történeti adatok

Dr. Henry Bence Jones mutatott ki elsőként egy furcsa fehérjét egy mielómás betege vizeletében. Az keltette fel a figyelmét, hogy ez a vizeletben lévő fehérje forraláskor feloldódott, azonban lehűtéskor újra kicsapódott: ezt a fehérjét „Bence Jones” könnyűláncnak hívják. A beteg egy furcsa csontbetegségben is szenvedett, amit ma mielóma multiplexnek hívnak. Az alábbiakban a mielóma és a vele kapcsolatos betegségcsoport ezt követő kutatásának és kezelésének fejlődésének rövid összefoglalója olvasható.

1844–1850

Az első mielómaleírások „mollities et fragilitas ossium”-ról (lágy és törékeny csontokról) számolnak be. Az első dokumentált beteget, Thomas Alexander McBean-t, 1845-ben diagnosztizálta W. Macintyre Londonban. Az általa felfedezett szokatlan vizeletproblémát H. Bence Jones vizsgálta ki teljes mértékben és adatait 1848-ban publikálta. 1846-ban egy sebész, bizonyos J. Dalrymple megállapította, hogy a beteg csontok jellegzetes sejteket tartalmaznak, amelyek később plazmasejteknek bizonyultak. W. Macintyre 1850-ben publikálta az általa diagnosztizált Bence Jones mielóma teljes esetleírását. S. Solly egy hasonló mielómás esetet (Sarah Newbury) tett közzé 1844-ben, azonban az nem tartalmazott részletes vizeletvizsgálatot.

1873

J. von Rustizky bevezeti a „mielóma multiplex” kifejezést, ami a csontban jelenlévő több plazmasejtes elváltozásra utal.

1889

O. Kahler publikál egy részletes klinikai leírást a mielóma multiplexről „Kahler-betegség” néven.

1890

S. Ramon y Cajal elkészíti a plazmasejtek első pontos mikroszkópos leírását.

1900

J.H. Wright a mielómasejteket plazmasejteként azonosítja.

1903

F.P. Weber felfedezi, hogy az akkoriban mielómás csontbetegségnek nevezett betegség lítikus elváltozásai kimutathatók röntgenfelvétellel.

1909

F.P. Weber felveti, hogy a csontvelő plazmasejtjei okozzák a mielómás csontdestrukciót.

1930-as évek

A mielóma rutin diagnózisa az 1930-as évekig nehézségekbe ütközött, ekkor használják először

szélesebb körben a csontvelőaspirációt. Az ultracentrifuga és a szérum/vizelet fehérje elektroforézisnek köszönhetően javul a szűrés és a diagnózis pontossága is.

1953

Az immunelektroforézis segítségével lehetővé válik a monoklonális mielómafehérjék pontos azonosítása. Ekkor vezetik be a még szenzitívebb immunfixációs módszert.

1956

L. Korngold és R. Lipari leírják, hogy a Bence Jones proteinek a normál szérum gamma globulinnal, valamint a kóros szérumproteinekkal is kapcsolódnak. Az ő emlékükre nevezték el a Bence Jones fehérjék két típusát kappa és lambda könnyűláncoknak.

1958

A Szovjetunióban felfedezik a szarkolizint. Előállítják ennek származékaként a melfalant. Sor kerül az első kezelésre.

1961

J.G. Waldenström hangsúlyt helyez a monoklonális és poliklonális gammopátiák elkülönítésének fontosságára. Az IgM monoklonális fehérjék és makroglobulinémia jelenlétével járó betegséget elkülöníti a mielómától.

1962

D.E. Bergsagel elsőként számol be a melfalannal végzett sikeres mielóma kezelésről.

1964

D.R. Korst elsőként számol be a ciklofoszfamiddal végzett sikeres kezelésről. A ciklofoszfamiddal kapott eredmények hasonlóak a melfalannal kapott eredményekhez.

1969

R. Alexanian kimutatja, hogy a melfalan és prednizon kombinációjával jobb eredmények érhetők el, mint önmagában alkalmazott melfalannal.

1975

Bemutatják a Durie-Salmon mielómastádium-meghatározási rendszert. A betegeket a betegség stádiuma alapján a kemoterápia előnyeinek értékelése céljából (I, II, III, A vagy B) kategóriákba osztják.

1976–1992

Számos kemoterápiás kombinációt próbálnak ki, például az M2 (VBMCP), a VMCP-VBAP és az ABCM kezelési sémákat, amelyek bizonyos indikációkban jobbnak bizonyulnak a melfalannál. 1992-ben azonban egy összehasonlító metaanalízis (W.M. Gregory) kimutatja, hogy minden kombináció azonos eredménnyel jár.

1979–1980

Elsőként vezetik be a labelling (jelölési) (az osztódó sejtek arányát, azaz a növekedési frakció mértékét meghatározó) indexet a mielóma és a vele kapcsolatos betegségek vizsgálatába. Azonosítják a mielóma platófázisát, ami egy legalább 6 hónapos stabil remissziót jelent. A platófázisban a megmaradt csontvelő plazmasejtek növekedési frakciója (LI%) nulla.

1982

A mielóma kezelésére A. Fefer és E.F. Osserman ikrek közötti transzplantációkat végeznek.

1983

Először használják a $\beta 2$ mikroglobulint, mint prognosztikai tesztet (R. Bataille, J.A. Child és B. Durie).

1984

B. Barlogie és R. Alexanian bevezetik a VAD (vincristine + doxorubicin + dexametazon) kemoterápiát.

1984–1986

Több kutató számol be az első sikeres allogén transzplantációkról a mielóma kezelésében.

1986–1996

Különböző vizsgálóorvosok részvételével végzett nagy számú vizsgálatban értékelik az autológ csontvelőátültetés után vagy a hemopoetikus őssejt-rescue után végzett nagy dózísú citosztatikus kezelés hatását. Egyszeri (T.J. McElwain) és kettős (B. Barlogie) transzplantációs eljárásokat is bevezetnek.

1996

- Az első randomizált vizsgálat, ami alátámasztja a csontvelő-transzplantációt követő nagy dózísú kezelés lehetséges előnyét a standard kemoterápiával szemben (M. Attal az IMF csoport részéről).
- A biszfoszfonátok közé tartozó pamidronáttal végzett randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban kimutatják a csontproblémák („a csontrendszerrel kapcsolatos események”) számának csökkenését.

1997

A vírusok mielóma kiváltásában játszott szerepének igazolása. A mielóma gyakrabban fordul elő HIV és hepatitis C fertőzött betegekben. A csontvelő dendritikus sejtjeiből a humán herpeszvírus-8 (HHV-8)-at izolálnak. A vérben SV40 simian (majom) daganatvírus specifikus RNS-t találnak.

1998

- Folyamatos kutatások zajlanak az autológ és allogén transzplantációval végzett nagy dózísú kemoterápia szerepével kapcsolatban. Az előny mértéke, valamint, hogy melyik populáció számára előnyös, nem derül ki. Kimutatják, hogy a kezdeti (indukciós) kezelés részeként végrehajtott transzplantáció hasonló eredménnyel jár, mint az első relapszuskor elvégzett transzplantáció.
- Kimutatják, hogy a 13-as kromoszóma deléciói rossz prognosztikai faktorok a transzplantáció és néhány más kezelés eredményére nézve.
- Egy új vizsgálatban ismét kimutatják, hogy a prednizon fenntartó kezelésként jótékony hatású a remisszió meghosszabbításában. Ismét kimutatják, hogy az alfa interferon valamelyest előnyös hatású a remisszió meghosszabbításában.

1999

- Kimutatják, hogy a talidomid hatékony mielómaellenes kezelés relabáló/refrakter betegség esetén.
- Bevezetik a mini-allogén transzplantációt, mint kevésbé toxikus módszert a graft-versus-myeloma hatás eléréséhez.
- Egy randomizált francia vizsgálat kimutatja, hogy a kettős autológ transzplantáció nem jár jelentős előnnyel az egyszeri transzplantációval szemben.
- Hosszabb távú utánkövetéssel kimutatják a két évig tartó Aredia-kezelés előnyességét.

2000

Első alkalommal áll rendelkezésre több új, ígéretes terápiás megközelítés a mielóma kezelésében. Új klinikai vizsgálatokat végeznek talidomid analógokkal (pl. lenalidomiddal), hosszú hatású adriamicin analógokkal (pl. pegilált doxorubicin), arzén-trioxiddal, angiogenezis ellenes szerekkel (pl. VEGF tirozin-kináz inhibitorral), sejtdhézis blokkoló anyagokkal és proteaszóma inhibitorokkal (pl. bortezomibbal).

2001

Új osztályozási rendszert dolgoznak ki a mielóma multiplex és a vele kapcsolatos betegségek besorolásához.

2002

- Klinikai vizsgálatokban igazolják az új készítmények, pl. a bortezomib (III-as fázisú, Millennium vizsgálat) és a lenalidomid (III-as fázisú, Celgene) hatásosságát.
- A talidomid és a dexametazon kombinált indukciós kezelés a mielóma terápiájában körülbelül 70%-os válaszarányt mutat.
- Az Egyesült Királyságban az Egészségügyi tudományos tanács (Medical Research Council, MRC) az American Society of Hematology (ASH) éves találkozásán bemutatja az autotranszplantációval elért eredményeket. Elismerik az általános jótékony hatást a magas szérumbéta2 mikroglobulin (> 7,5 mg/l) szinttel rendelkező betegekben.

2003

- A bortezomibot engedélyezi az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Hatósága (Food and Drug Administration, FDA) a mielóma relapszusának kezelésére legalább két korábbi kezelést követően.
- Az MRC autotranszplantációs eredményei a második olyan randomizált adatkészletet szolgáltatják, amelyből szintén látható az autotranszplantáció előnye a standard dózisú kemoterápiával szemben.
- Az Intergroupe Francophone du Myélome (IFM, Frankofón Mielóma Csoport) egyszeri és kettős transzplantációt összehasonlító vizsgálatának eredményei több mint négy éves utánkövetés után a kettős transzplantáció általános előnyét mutatják. Azoknál a betegeknél azonban, akik már az első transzplantáció után teljes remisszióba kerültek, a második transzplantáció nem jár további látható előnnyel.
- A Little Rock csoport (J. Shaughnessy/B. Barlogie) kimutatja, hogy a mielómát kísérő csontbetegség egy bizonyos, DKK-1 nevű fehérje termelődésével van összefüggésben.

2004

- Egy randomizált ECOG vizsgálatban, amelyben a talidomid plusz dexametazon kombinációt és az önmagában alkalmazott dexametazont hasonlították össze korábban nem kezelt mielómás betegek körében, 59%-os válaszarányt mutattak ki a kombinált kezelés és 41%-ot az önmagában alkalmazott dexametazon esetén (az ECOG kritériumok alapján).
- Egy több intézmény bevonásával végzett randomizált, a bortezomib és a dexametazon összehasonlítására végzett vizsgálatban a bortezomib hatásosabbnak bizonyult a dexametazonnal szemben.
- A bortezomibbal, mint indukciós kezeléssel végzett korai vizsgálatok kiváló eredményeket mutatnak:

A válaszarány 83%-os a bortezomib + dexametazon és 94%-os a bortezomib + adriamicin + dexametazon esetén, és lehetőség van őssejgyűjtésre sikeres transzplantációval és sikeres megtapadással.

- Új mielóma stádiummeghatározást vezetnek be, a Nemzetközi stádiummeghatározó rendszert (International Staging System, ISS).

2005

- Két nagy, III-as fázisú vizsgálat keretében kimutatják, hogy a mielóma relapszusának kezelésében a lenalidomid plusz dexametazon hatásosabb, mint az önmagában alkalmazott dexametazon (a progresszióig eltelt idő > 15 hónap szemben 5 hónappal).
- A bortezomib megkapja az FDA teljeskörű engedélyét a mielómás betegek kezelésére egy korábbi terápiát követően.
- Közzéteszik az International Myeloma Foundation (IMF) Nemzetközi Mielóma Munkacsoportja (International Myeloma Working Group, IMWG) által kidolgozott Nemzetközi stádiummeghatározó rendszert (International Staging System, ISS).
- Számos új készítmény kerül a fejlesztés korai fázisába.
- A talidomid hozzáadása a standard melfalan + prednizon protokollhoz figyelemreméltó további előnyökkel jár. Több nyílt vizsgálat van folyamatban.

2006

- A kezelés előnyeinek meghatározására szolgáló új válaszkritériumokat dolgoznak ki és publikálnak.
- Az FDA engedélyezi a lenalidomidot a mielóma kezelésére dexametazonnal kombinálva legalább már egy korábbi kezelésben részesült betegeknél.
- Tovább folytatódik a nagyszámú új szer fejlesztése.

2007

- Az FDA elfogadja a bortezomib plusz doxorubicin kiegészítő törzskönyvi kérelmét az olyan relabált vagy refrakter mielómában szenvedő betegek körében történő alkalmazhatóságára vonatkozóan, akik még nem részesültek bortezomib kezelésben, de egy korábbi kezelésben már igen.
- Újonnan diagnosztizált mielóma kezelésében hasonlítják össze a talidomid + dexametazon plusz doxorubicin, valamint a talidomid + dexametazon hatásosságát egy III-as fázisú vizsgálat keretében.

2008

- A talidomidot jóváhagyja az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) az MPT (melfalan + prednizon + talidomid) kezelési séma részeként indukciós kezelésre.
- A bortezomibot jóváhagyja az FDA a VMP (bortezomib + melfalan + prednizon) kezelési séma részeként indukciós kezelésre.
- Számos új gyógyszer fejlesztése és vizsgálata zajlik folyamatosan. A második generációs proteaszóma inhibitor carfilzomib biztató eredményeket mutat a korai fázisú vizsgálatokban.
- Az FDA jóváhagyja a plerixafort G-CSF-fel kombinálva autológ transzplantációhoz való őssejtyűjtéshez mielóma multiplexes betegekben.

2009

- Az új gyógyszerek fejlesztése továbbra is folytatódik, biztató eredmények születnek a másodikgenerációs proteaszóma inhibitor karfilzomibbal és NP-0052-vel; a HDAC inhibitor vorinostattal és panobinostattal; a HSP-90 inhibitor taneszpimicinnel; a monoklonális antitest elotuzumabbal és a harmadik generációs immunmoduláns gyógyszerrel a pomalidomiddal kapcsolatosan.
- Az IMWG elemzése kimutatta, hogy a citogenetikai és FISH vizsgálat eltérései az ISS stádiummal kombinálva jó prognosztikai jelzők lehetnek; néhány új kezeléssel leküzdhetővé válnak a rossz prognózis kockázati tényezői.
- Pozitív eredmények a CyBorD indukciós kezeléssel újonnan diagnosztizált mielóma esetén.
- Az IMWG a szérumban lévő szabad könnyűláncok elemzésére vonatkozó irányelveket, valamint a mielóma diagnózisában és monitorozásában alkalmazott képalkotó technikákra vonatkozó konszenzust és irányelveket fogalmaz meg.
- O. Landgren több publikációval támasztja alá a genetikai tényezők szerepét a bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopátia (MGUS) patogenezisében, és B.M. Weiss kimutatja, hogy a legtöbb betegeben az MGUS megelőzi a mielóma kialakulását.

2010

- Az FDA jóváhagyja a kockázatbecslő és csökkentő stratégiát (risk evaluation and mitigation strategy, REMS) a vörösvérsejt-termelést stimuláló anyagok (ESA-k) biztonságos használata érdekében, amelyek fokozhatják a tumor növekedését, lerövidíthetik a túlélést és fokozhatják a szív és érrendszeri mellékhatások kockázatát.
- Megtörténik a mielómasejteken lévő eritropoetin (Epo) receptorok előzetes azonosítása.
- Az új gyógyszerek fejlesztése tovább folytatódik, egyre biztatóbb eredmények születnek a másodikgenerációs proteaszóma inhibitor karfilzomibbal; a HDAC inhibitor vorinostattal és panobinostattal; a monoklonális antitest elotuzumabbal és a harmadik generációs IMiD pomalidomiddal.
- Több vizsgálat alátámasztja a lenalidomid fenntartó kezelés létjogosultságát.
- Az új szerekek végzett indukciós kezelés ugyanolyan hatásos lehet, mint a transzplantáció az alkalmas betegek esetében.
- Lehetséges, hogy a zoledronát mielómaellenes hatással rendelkezik; a hatásos szájhygiéné csökkentette az állcsontelhalás (osteonecrosis of the jaw, ONJ) előfordulását.
- S. Rajkumar az ECOG E4A03 vizsgálatban kimutatja, hogy a lenalidomid plusz kis dózisú dexametazon jobb hatású a lenalidomid plusz standard-dózisú dexametazonnál.
- P. Richardson az újonnan diagnosztizált mielóma RVD (lenalidomid + bortezomib + dexametazon) indukciós kezelésére vonatkozó pozitív eredményeket közöl.
- Az IMWG az allogén transzplantációra vonatkozó konszenzust tesz közzé, amelyben azt javasolja, hogy azt mielómás betegeken kizárólag klinikai vizsgálatok keretében végezzék el.

2011

- Engedélyezik a bortezomib subcutan (SQ) adagolását egy P. Moreau (IFM csoport) által vezetett III-as fázisú vizsgálat alapján.
- J. San Miguel és O. Landgren megfogalmazzák a tünetmentes vagy smoldering mielóma multiplex (SMM) újradefiniálásának szükségességét, valamint azt, hogy a nagy kockázatú SMM-et kezelni kell.
- A. Palumbo új paradigmát tesz közzé az idősebb betegek kezelésére.
- O. Landgren és a National Cancer Institute (NCI, Nemzeti Rákkutató Intézet) kutatócsoportja kimutatja az MDS és az AML nagyobb előfordulási gyakoriságát MGUS-ban szenvedő betegek körében.
- A CAFE vizsgálatban kimutatják, hogy a fájdalmas kompressziós csigolyatörések kezelésében a ballon kyphoplastika előnyösebb a nem sebészi kezeléseknél.
- Az összejt-transzplantáció utáni teljes választ (CR) a spanyol mielóma csoport (GEMM) „alapvető jelentőségű prognosztikai faktorként” határozza meg.
- Egy olasz csoport korrelációt mutat ki a CR és a hosszú távú PFS (progressziómentes túlélés) és OS (teljes túlélés) között, az új szerekekkel kezelt idős betegek körében.
- Az IMWG az autológ összejt-transzplantációra alkalmas betegek kezelésére vonatkozó irányelveket közöl.

2012

- Az FDA engedélyezi a karfilzomibot olyan, már legalább két korábbi bortezomib és egy IMiD kezelésben részesült mielómás betegek kezelésére, akik betegsége az utolsó kezelést követő 60. napon vagy azon belül progressziót mutat.
- Az IMWG adatokat publikál az IMiD-kel és a bortezomibbal végzett kezeléseket követő progresszióról és túlélésről, és a túlélés középértékét 9 hónapban határozza meg.
- Az IMWG konszenzust közöl a plazmasejtes leukémiára vonatkozóan, amelyben meghatározza a diagnosztikus kritériumokat, a válasz kritériumait és a kezelési ajánlásokat.
- A 4 gyógyszerrel végzett EVOLUTION vizsgálatban a bortezomib, a dexametazon, a ciklofoszfamid és a lenalidomid nem volt előnyösebb és toxikusabbnak bizonyult, mint a 3 gyógyszert tartalmazó VCD és VRD kezelési sémák.
- M. Fehér cikket publikál a új generációs DNS és RNS szekvenáló módszerekkel vizsgált betegek 93%-ában a perifériás vérben keringő mielómasejtekről.
- A kombinációs terápia részeként alkalmazott karfilzomib (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) és pomalidomid (Pd, PKD, PCyPred, BixinPD, PCyD, PVDd) vizsgálatokban hatásosnak bizonyulnak ún. „alapgyógyszerként”.
- Elvégzik az első vizsgálatokat az orális proteaszóma inhibitorokkal, az MLN9708-cal (ixazomibbal) és az ONX0912-vel (oprozomibbal).
- Elvégzik az első vizsgálatokat az anti-CD 38 monoklonális antitestekkel, a daratumumabbal és a készítmény önmagában is hatásosnak bizonyul.

2013

- Az FDA engedélyezi a pomalidomidot olyan, már legalább két korábbi lenalidomid és bortezomib kezelésben

részesült betegek kezelésére, akik betegsége az utolsó kezelést követő 60. napon vagy azon belül progrediált.

- Elvégzik az első vizsgálatokat az anti-CD monoklonális antitesttel, a SAR650984-gyel és a készítmény önmagában is hatásosnak bizonyul.
- M.V. Mateos és munkatársai publikálják az SMM-ben alkalmazott lenalidomid plusz dexametazon kezelést és a betegek pusztá megfigyelését összehasonlító eredményeket. A progresszióig eltelt idő (TTP) és a teljes túlélés (OS) jelentősen hosszabbnak bizonyult a lenalidomid + dexametazon karban.
- Az IFM FIRST vizsgálatában kimutatják a folyamatos lenalidomid + dexametazon kezelés előnyét a 18 hónapig alkalmazott MPT vagy lenalidomid + dexametazon kezeléssel szemben, ami megalapozza, hogy az EMA a későbbiekben jóváhagyja a lenalidomidot indukciós kezelésre.
- A bortezomib, a dexametazon és a HDAC inhibitor panobinostat relabáló/refrakter mielómában hosszabb progressziómentes túlélést biztosít, mint a bortezomib + dexametazon.
- Két vizsgálatban kimutatják, hogy az SMM aktív betegségbe történő progressziója jelentősen eltér a betegség citogenetikai altípusától függően.
- B. Paiva és munkatársai bemutatnak egy immunfenotípus algoritmust, amellyel újonnan diagnosztizált betegség esetén beazonosítható egy MGUS-szerű profillal rendelkező és hosszú távon kontrollálható mielómatípus.
- A. Dispenzieri és munkatársai újraosztályozzák a legnagyobb kockázatú SMM-et és az aktív, kezelést igénylő mielóma multiplex kategóriába sorolják.

2014

- A. Palumbo közlése egy második primer malignus megbetegedés lenalidomid kezeléséről készült metaanalízis adatait, amelyek alapján fokozott kockázatot állapít meg a melfalan + lenalidomid kombináció esetén, azonban a lenalidomid + ciklofoszfamid vagy a lenalidomid + dexametazon esetén nem.
- M.T. Drake és munkatársai kimutatják, hogy a kortikális csont mikroarchitektúrája az MGUS-ban szenvedő betegeknél gyengébb, mint a megfelelő korcsoport egészséges kontrollszemélyeinél.
- Új módszereket fejlesztenek ki a minimális reziduális betegség (minimal residual disease, MRD) kimutatására multiparametrikus áramláscitometriával és új generációs, ún. „mély” szekvenálással, amelyekkel nagyobb érzékenységgel lehet meghatározni a kezelésre adott válasz mértékét.
- A. Palumbo és munkatársai kimutatják, hogy a folyamatos kezeléssel javítható a PFS1, a PFS2 és az OS a fix időtartamú kezeléshez képest.
- Az FDA jóváhagyja a Hevylite® teszt használatát IgA és IgG mielóma esetén.
- S.J. Russell publikálja a kanyaróvírussal végzett szisztémás onkolitikus víruskezelés elvi bizonyítékát.
- Az IMWG publikálja a mielóma frissített diagnosztikai kritériumait, az ultranagy kockázatú SMM a mielóma kategóriába kerül.

2015

- Az FDA és az EMA engedélyezi a lenalidomid indukciós alkalmazását a FIRST vizsgálat alapján, azzal a feltétellel, hogy összejtgyűjtésre csak négy kezelési ciklus után kerülhet sor, szorosan monitorozni kell a vérszámokat és az szekunder primer rosszindulatú betegségek kockázatát a transzplantáció után.
- Az IMWG közlése az A. Palumbo és munkatársai által kifejlesztett geriátriai állapotfelmérő eszközről szóló beszámolóját.
- Az IMWG konszenzust közöl az MR vizsgálat mielómás betegek kezelésében játszott szerepéről.
- Az IMWG konszenzust közöl a klinikai vizsgálatok egységes jelentési protokolljára vonatkozó ajánlásokról.
- Az IMWG közlése a mielóma multiplex módosított nemzetközi stádiumbeosztó rendszerét (International Staging System, R-ISS) (lásd 4. táblázat).
- Az IMWG összesített konszenzust közöl a relabáló mielóma multiplexben szenvedő betegek salvage hematopoetikus összejt-transzplantációjára vonatkozóan (ASBMT, ESBMT és BMTCTN kezelési sémákkal).
- Az FDA jóváhagyja a panobinostat bortezomibbal és dexametazonnal kombinált alkalmazását olyan mielómás betegek körében, akiket már legalább két kezelési sémával kezeltek, bortezomibbal és az IMiD-del.
- Novemberben az FDA három új készítményt hagy jóvá a relabáló betegség kezelésére: a daratumumabot a mielóma kezelésében alkalmazott első monoklonális antitestet, az ixazomibot az első orális proteaszóma inhibitor és az elotuzumabot egy immunstimuláns monoklonális antitestet. A két utóbbi lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva alkalmazható.

2016

- Az IMWG közlése *Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients* (Génprofil kombinációkat tesz közzé a mielóma multiplexes betegek prognosztikai besorolásának pontosítása érdekében).
- Az IMWG közlése *Recommendations for management of relapsed multiple myeloma* (A relabált mielóma multiplex kezelésére vonatkozó ajánlásait).
- Az IMWG közlése *Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment* (A mielómával kapcsolatos vesekárosodás diagnózisára és kezelésére vonatkozó ajánlásait).
- Az IMWG közlése *Consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma* (A mielóma multiplex válaszadási és a minimális reziduális betegség értékelésére vonatkozó konszenzusos kritériumokat).
- Októberben az IMF Black Swan Research Initiative® (BSRI®) finanszírozásával elindul a iStopMM® vizsgálat Izlandon, S. Kristinsson vizsgálatvezető irányításával. Minden 40 év feletti állampolgárnál, aki ebbe beleegyezik (körülbelül 140.000 emberrel) elvégzik az MGUS, az SMM és a mielóma szűrését. A mielómában szenvedő betegeket kezelik, MGUS és SMM esetén megfigyelést végeznek, és a betegeket meghívják egy randomizált klinikai vizsgálatba a mielóma kialakulásának megelőzése érdekében.

- Novemberben az FDA jóváhagyja a daratumumab lenalidomid + dexametazonnal kombinációban (a POLLUX vizsgálat alapján) vagy bortezomib + dexametazonnal kombinációban történő alkalmazását (a CASTOR vizsgálat alapján) már legalább egy korábbi kezelésben részesült betegek körében.
- Az ASH konferenciáján bemutatott BMT CTN StaMINA vizsgálatban a 38 hónapos utánkövetés során azonos progressziómentes és általános túlélést mutattak ki a háromféle azonnali transzplantációs megközelítés között: (1) ASCT, majd lenalidomid fenntartó kezelés, (2) tandem ASCT-t követő lenalidomid fenntartó kezelés és (3) ASCT plusz négy ciklus VRD konszolidációs kezelést követő lenalidomid fenntartó kezelés.

2017

- B. Durie és munkatársai publikálják a randomizált, III-as fázisú SWOG 0777 klinikai vizsgálat eredményeit a *Lancet* című folyóiratban. A vizsgálat során a VRD és az RD kezelést hasonlítják össze újonnan diagnosztizált, ASCT-re alkalmatlan mielómás betegek körében. A vizsgálatban kimutatják a proteaszóma inihibitort és immunmoduláns készítményt tartalmazó hármas kezelés előnyeit.

Epidemiológia

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg több, mint 100.000 mielómás beteg él. A Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute, NCI) epidemiológiai és végeredményfelügyeleti (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) programjának adatai szerint az összes újonnan diagnosztizált daganatos megbetegedés 1,8%-át a mielóma teszi ki. 2016-ban körülbelül 30.330 amerikaiat diagnosztizáltak mielómával, és becslések szerint körülbelül 12.650 ember halt bele a betegségbe. A mielóma férfiak körében gyakoribb, mint nőknél (férfi:nő arány 1,44:1), valamint afro-amerikai származásúak körében is gyakrabban fordul elő.

A mielóma előfordulási gyakorisága az évek számával nő, és országonként eltérő, például Kínában < 1/100.000, a legiparosodottabb nyugati országokban pedig körülbelül 4/100.000. A jobb diagnosztikai technikák és az általános populációban a növekvő átlagos életkor részben magyarázhatják az előfordulási gyakoriság utóbbi évtizedekben tapasztalható növekedését. Az az elmúlt 60 évben tapasztalható tendencia, hogy a mielóma gyakoribbá vált az 55 évnél fiatalabb korosztályban is, fontos környezeti okozati tényezők lehetőségét veti fel.

Több friss vizsgálat értékelte a mielómát, az MGUS-t és a velük kapcsolatos betegségeket okozó vagy arra hajlamosító faktorokat. A környezetben vagy a munkahelyen megtalálható toxikus vegyi anyagok egyértelmű oki tényezők. A tűzoltók, illetve egyéb készenléti szakmák képviselői, számos más olyan foglalkozású személy, aki toxikus anyagoknak van kitéve, például farmerek és farmon dolgozók, valamint az elhízott emberek a mielóma nagyobb kockázatának vannak kitéve. Nehézfémeket és/vagy vegyi anyagokat tartalmazó tengeri élőlények fogyasztása szintén a mielóma kockázati tényezője lehet. Egyéb egészségügyi állapotok, például immunrendszeri betegségek és fertőzések szintén lehetnek

kiinduló és/vagy kiváltó tényezők. Több vizsgálatot végeztek a mielóma genetikai tényezőinek kutatására.

Patofiziológia

A mielómasejtek kontrollálatlan növekedésének számos következménye van, többek között:

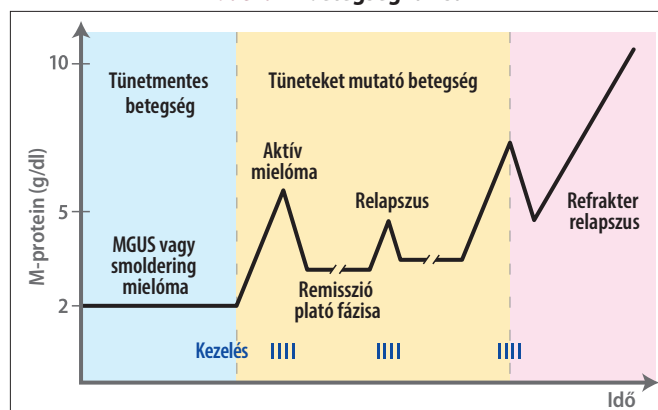
- a csontrendszer destrukciója;
- csontvelőelégtelenség;
- a vérplazma megnövekedett terjedelme és viszkozitása;
- a normál immunglobulintermelés szuppressziója;
- veseelégtelenség.

A betegség mindazonáltal több évig tünetmentes maradhat, ahogy az MGUS tárgyalásánál már volt róla szó. A tünetekkel járó fázisban a leggyakrabban jelentkező panasz a csontfájdalom. A szérum és/vagy a vizelet M-protein szintje emelkedett, és általában a diagnózis időpontjában emelkedik. (Megjegyzés: Az „M” jelenthet monoklonálist, mielómát, monoklonális immunglobulint és M-komponenst. Ezek nem teljesen azonosak, azonban szinonimaként használják őket. A mielóma fázisainak általános mintázata a 4. ábrán látható. Fontos megjegyezni, hogy több válasz és remissziós periódus is lehetséges. A mielóma patofiziológiájának sematikus összefoglalása a 2. táblázatban látható.

Csontbetegség

A mielóma első, 1844-ben történt felfedezése óta ismert, hogy van egy szokatlan, egyedi típusú csontbetegség. Nagyjából napjainkig tartott a benne szerepet játszó mechanizmusok megismerése. Elsőként az állapították meg, hogy a csontdestrukció helyén mielómasejtek és nagyszámú oszteoklasztsejt is jelen van. A mechanizmus megértése abból a megfigyelésből indult ki, hogy a mielómasejtek oszteoklaszt aktiváló faktorokat (OAF-okat) termelnek, majd azonosították a helyi citokineket, az IL-1 β -t, IL-6-ot, a TNF- α -t és - β -t; valamint a kemokineket, például a MIP- α -t, valamint a β 3 integrineket magába foglaló sejtheadhéziós folyamatokat, amelyek mindegyike szerepet játszik az fokozott oszteoklaszttermelésben és azok aktivitásának fokozódásában. Azonosítottak egy RANK ligand (RANKL) nevű anyagot, mint az oszteoklaszt aktiváció kritikus mediátorát. A mielómában tapasztalható csontbetegség mechanizmusának mára sok részlete tisztázódott. Több terápiás célpontot is azonosítottak.

4. ábra A betegség fázisai



2. táblázat A patofiziológia sematikus összefoglalása

Csontrendszeri leletek	• Szoliter vagy multiplex oszteolitikus léziók • Diffúz csonttritkulás (oszteopénia)
A csontdestrukciót kísérő hatások	• Emelkedett szérumszint • Hiperkalciuria (a vizelet emelkedett kalciumszintje) • Csonttörések • Magasságcsökkenés (a csigolyák összeroppanása)
Extramedullaris (extraszkeletális) mielóma	A lágy szövet érintettsége, leginkább a fej/nyaki terület (pl. orrgarat); vagy a máj, a vese és egyéb lágy szöveti területek, például a bőr
Perifériás vér	• Anémia • Véralvadási zavar • Leukopénia • Trombocitopénia • Plazmasejtes leukémia • Keringő plazmasejtek • Keringő monoklonális B limfociták (mielómasejt prekurzorok)
Plazmaprotein elváltozások	• Hiperproteinémia (emelkedett fehérjeszint) • Hipervolémia (volumenexpánzió) • Monoklonális immunglobulinok (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM vagy csak könnyű láncok) • Szűkült anion gap (alacsony szérumszint nátriumszint) • Emelkedett szérumszint β_2-mikroglobulinszint • Csökkent szérumszint albuminszint • Emelkedett szérumszint IL-6 és C-reaktív protein (CRP)
Veseproblémák	• Proteinuria, leukocita vagy eritrocita nélküli cilinderek • Tubuláris diszfunkció acidózissal (Fanconi-szindróma) • Urémia (veseelégtelenség) • Amiloidózis vagy könnyűlánc lerakódási betegség és veseműködési zavar

Az oszteoklasztaktiváció mellett a mielómás csontelváltozások másik jellegzetessége az új csonttermelésért és a gyógyulásért felelős oszteoblasztok gátlása. Az oszteoklaszt és az oszteoblaszt funkciók közötti megfelelő összhang felelős a normális csonttépülésért és helyreállításért. Az összhang megbontásáért felelős mechanizmusok szintén kutatás alatt állnak. Egy fontos új megfigyelés, hogy a koleszterinszint-csökkentő sztatinek (HMG-CoA reduktáz inhibitorok) képesek fokozni az oszteoblasztaktivitást, és elősegítik a csontgyógyulást. Mind a bortezomibról, mind a lenalidomidról kimutatták, hogy erős mielóma ellenes hatásuk mellett a csontgyógyulást is elősegítik. A számos új csontkezelés előnyeit tovább vizsgáló kutatások folyamatban vannak.

Anémia

Az anémia a mielóma jellegzetes tünete. Bár a csontvelői vörösvértest prekurzor sejtek egyszerű fizikai elmozdulása is kétségtelenül egy tényező, egy funkcionálisabb magyarázat a vörösvérsejtképzés specifikus, mikrokörnyezeti citokinekkal és adhéziós molekulákkal történő gátlása. Két kutatócsoport írta le a hepcidin (egy vasanyagcsere szabályozásban szerepet játszó peptidhormon) szerepét a mielóma okozta anémiában. A kutatások azon a hipotézisen alapultak, hogy az interleukin-6 (IL-6) és a mielómában termelődő citokinek, bizonyos csont morfogenetikus proteinek (BMP-k) ismert szabályozó molekulái a hepcidinnek. Így a mielóma

sikeres kezelése egyben az anémia megoldódását is okozza. Recombináns Epo-t elővigyázatossággal szabad csak alkalmazni azon beszámlók fényében, hogy az Epo fokozott tumornövekedést és a rákos betegek túlélésének csökkenését okozza, és receptora kimutatható a mielómasejteken.

Veseműködési zavar

A mielómás betegek körében gyakori szövődmény a veseműködési zavar. Ez azonban nem jelenti azt, hogy minden betegnél kialakul ez a probléma. Néhány betegnél a mielómafehérjék, különösen a Bence Jones könnyűláncok különböző mechanizmusú vesekárosodást okozhatnak, például a könnyűlánc-precipitátumok nagymértékű lerakódása következtében tubuláris károsodást vagy a mielómafehérjék amiloid formájában történő lerakódásának következményeit vagy a Fanconi-szindróma nevű betegség anyagcserehatásainak köszönhető szelektív tubuláris károsodást. A Fanconi-szindróma egy szelektív típusú tubuláris vesekárosodás, amelynek következtében aminosavak és foszfátok jutnak a vizeletbe, és metabolikus csontbetegség is kialakulhat.

A mielómás betegek vesekárosodásával kapcsolatos egyéb fontos faktorok a magas kalcium- és/vagy urátszint, a gyógyszerek, például a nefrotoxikus antibiotikumok, a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) vagy a diagnosztikus vizsgálatokhoz használt kontrasztanyagok, illetve festékek hatása. Fontos megfigyelés az MR vizsgálatokhoz használt gadoliniumos kontrasztanyag potenciális toxikus hatása. A veseérintettségben szenvedő betegeknek meg kell beszélniük orvosukkal a gadolinium kontrasztanyag használatát. A mielómás betegek számára különösen fontos, hogy tudatában legyenek a vesekárosodás lehetőségének, és mindig biztosítsák a megfelelő folyadékbevitelt, amivel elhárítható a különböző faktorok károsító hatása.

Egyéb szervműködési zavar

A mielómasejtek felhalmozódhatnak a csontvelőben és/vagy egyéb szövetekben és változatos szövődményeket okozhatnak.

- **Neurológiai hatások** – Az idegszövet gyakran érintett a mielómás betegeknél, vagy a mielómafehérjék idegek (pl. mielinhüvelyek) ellen irányuló direkt antitest hatásán vagy az amiloid fibrillumok idegeken történő lerakódásán keresztül, ami gátolja az idegek funkcióját. Ezek a hatások perifériás neuropátiát okoznak, amit meg kell különböztetni a neuropátia egyéb okaitól, pl. a cukorbetegség által okozott neuropátiától vagy az elsődleges idegrendszeri betegségektől, pl. a szklerózis multiplexstől, a Parkinson-kórtól és több más kórállapottól. Mivel a mielómás betegek fogékonyak a fertőzésekre, az idegeket érintő vírusfertőzések elég gyakoriak, közülük leginkább a varicella zoster (övsömör), a herpes zoster (ajakherpesz), az Epstein-Barr vírus (mononukleózis), illetve a citomegalovírus, ami Bell-parézist (részleges arcidegbénulást) okozhat.

■ **Plazmocitómák** – A csontban és a lágy szövetben előforduló plazmocitómák is okozhatnak kompressziót vagy az ideg, a gerincvelő vagy akár az agyszövet elmozdulását. Ezek a nyomási tünetek gyakran sürgősségi helyzeteket teremtenek, amelyek azonnali nagy dózísú kortikoszteroid-, sugárkezelést vagy idegsebészeti kezelést igényelnek.

■ **Fertőzések** – Talán a fertőzésekre való fogékonyság a mielóma egyetlen legjellegzetesebb tünete a csontbetegség kialakulására való hajlam mellett. A fertőzésekre való fogékonyságért felelős mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak. A csontvelőben jelenlévő aktív mielóma következtében károsodik az immunrendszer normál működése, valamint gátlás alá kerül a normál antitesttermelés is (ezt tükrözi a hipogammaglobulinémia), károsodik a T-limfociták funkciója, és aktív, de kóros monocita/makrofág funkció látható. Néhány vizsgálat arra utal, hogy az aktivált makrofágokból származó egyik faktor fokozza a mielóma aktivitását és gátolja a normál immunoglobulin termelést és a T-limfocita funkciót.

A mielómás betegek fogékonyak mind a vírusfertőzésekre, mind a „tokos” baktériumok, például a pneumococcus okozta fertőzésekre. A neutropénia és nagy dózísú kemoterápiás kezelések, valamint a beültetett kanülök (pl. Hickman és Groshon katéterek vagy PICC csövek) lokális hatásai következtében a bakteriális, gombás és opportunist fertőzések teljes palettája előfordulhat a kezelt mielómás betegekben.

Összefoglalva a mielómás betegek fertőzéseinek kulcsfontosságú szempontjai az alábbiak:

- **Csökkent immunvédekezés** a mielóma miatt
- **Alacsony fehérvérsejtszám** a mielóma csontvelői felhalmozódásában és/vagy a kezelés hatására.

A fertőzést, illetve annak semmilyen gyanúját nem szabad elhanyagolni. Azonnal ki kell vizsgálni a beteget, hogy nincs-e szükség azonnali antibiotikum és/vagy antivirális kezelésre. Sok betegnek meg kell tanulnia, hogy sürgősség esetére legyen nála kéznél gyógyszer.

A mielóma típusai

A termelt monoklonális fehérje típusa betegenként eltérő. A leggyakoribb az IgG és a legritkább az IgE. A 3. táblázatban látható a mielóma különböző típusainak százalékos megoszlása. Minden típusnál valamelyest eltérő a betegség lefolyásának mintázata. Például az IgA mielóma esetén gyakoribb az extramedulláris betegség előfordulása, míg IgD mielóma esetén gyakoribb a plazmasejtes leukémia és a vesekárosodás kialakulása.

Klinikai tünetek

A mielómás betegek körülbelül 70%-a jelentkezik változatos intenzitású, gyakran a deréktájon vagy a bordáknál tapasztalt fájdalommal. A hirtelen jelentkező erős fájdalom a csigolyatest törésére vagy

3. táblázat A monoklonális protein típusai (%)*

	%	Össz előfordulás
1. Szérum		
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Vizelet (Bence Jones vagy csak könnyű láncok) κ és λ típusok		11%
3. Kettő vagy több monoklonális paraprotein	< 1	2%
Csak nehéz láncok (G vagy A)	< 1	
Nincs monoklonális paraprotein	1	
4. IgM (mielómánál ritkán fordul elő, általában Waldenström makroglobulinémiához társul)		12%
Összesen		100%

* Ezek előfordulhatnak az MGUS és a mielóma különböző típusaiban, valamint Waldenström makroglobulinémiában.

Forrás: W. Pruzanski és M.A. Ogryzlo által, 1970-ben, 1827 mielómás betegről gyűjtött és elemzett adatai.

összeroppanására utalhat. Gyakori az általános rossz közérzet és a bizonytalan panaszok. Ritka a jelentős fogyás.

A neutropénia és a hipogammaglobulinémia (immunparézis) is fokozza a fertőzések előfordulásának valószínűségét. Bár a betegség megjelenésekor a pneumococcus pneumonia volt a mielómához társuló klasszikus fertőzés, ma már más baktériumokat, streptococcusokat és staphylococcusokat is gyakran izolálnak. Haemophilus és herpes zoster fertőzések szintén előfordulnak.

Hiperkalcémia, a vér magas kalciumszintje, amelyet korábban a diagnózis időpontjában a betegek 30%-ánál állapítottak meg, fáradékonyságot, szomjúságot és hányingert okoz. A kalciumsók kicsapódása a veseműködés károsodását okozhatja. Említésre méltó tény, hogy az elmúlt években a hiperkalcémia előfordulási gyakorisága az újonnan diagnosztizált eseteknél 10–15%-ra csökkent, ami valószínűleg a korábbi diagnózisnak köszönhető. Latin-Amerikában és Ázsia néhány részén, ahol gyakori a késői diagnózis, a hiperkalcémia előfordulási gyakorisága is magasabb maradt.

A mielómafehérjék magas szintje által okozott hiperviszkozitás véraláfutást, orrvérzést, homályos látást, fejfájást, tápcsatornavérzést, aluszékonyságot és különböző isémiás neurológiai tüneteket okozhat az idegszövet csökkent vér- és oxigénellátása következtében. A hiperviszkozitás a mielómás betegek <10%-ánál fordul elő, Waldenström makroglobulinémiás betegek körében pedig körülbelül 50%-ban (nekik mind IgM paraprotein vagy M-komponens található vérükben). A fokozott vérzési hajlamot gyakran tovább súlyosbítja a trombocitopénia, valamint az, hogy a monoklonális fehérjék a véralvadási faktorokhoz és/vagy a vérlemezkékhez kötődnek.

A neurológiai érintettség speciális problémákkal járhat az érintett idegek elhelyezkedésétől függően. Különösen gyakori probléma a gerincvelőkompresszió, az agyhártyagyulladás és a carpal tunnel szindróma. Az első kettő plazmasejtes tumor vagy infiltráció miatt alakul ki, a carpal tunnel szindróma általában amiloidlerakódás (a Bence Jones fehérjék jellegzetes, béta-redő formában történő lerakódása) következménye.

Stádiummeghatározás és prognosztikai faktorok

A mielóma prognózisát a betegben lévő mielómasejtek száma és specifikus tulajdonságai határozzák meg. Ilyen specifikus tulajdonságok a mielómasejtek növekedésének sebessége, a monoklonális fehérjék termelődésének sebessége, és a különböző citokinek és molekulák termelődése, illetve nem termelődése, amelyek károsítják vagy jelentősen csökkentik egyéb szövetek, szervek vagy testrészek funkcióját. 1975-ben fejlesztették ki a Durie-Salmon stádiummeghatározó rendszert, amelyben összekapcsolták a fő klinikai paramétereket a mért mielómasejt tömeggel (a testben lévő mielómasejtek teljes számával). 2005-ben az IMF által támogatott IMWG egy új stádiummeghatározó rendszert fejlesztett ki. Klinikai és laboratóriumi adatokat gyűjtöttek 10.750, korábban nem kezelt, tünetekkel járó mielómában szenvedő betegről, 17 intézményben, Észak-Amerikában, Európában és Ázsiában. A lehetséges prognosztikai faktorokat különböző statisztikai módszerekkel vizsgálták. A szérum β_2 mikroglobulin ($S\beta_2M$), a szérum albumin, a vérlemezkeszám, a szérum kreatinin és az életkor kerültek ki a túlélés fő előrejelző tényezőiként, és később ezeket elemezték tovább.

A szérum β_2 mikroglobulin ($S\beta_2M$) és a szérum albumin alapján lehetett a legvalószínűbb, legegyszerűbb és reprodukálható három stádiumú osztályozást felállítani. Az ISS-t tovább validálták annak alapján, hogy kimutatták a érvényességét észak-amerikai, európai és ázsiai betegek körében; 65 évnél idősebb és fiatalabb betegek körében; standard kezelés vagy autotranszplantáció esetén; valamint a Durie-Salmon stádiumbesorolási rendszerrel összehasonlítva is. 2015 augusztusában az IMWG közzétette a mielóma multiplex módosított nemzetközi stádiumbeosztási rendszerét (az R-ISS-t, *Revised International Staging System (R-ISS) for multiple myeloma*), amelybe két további prognosztikai faktort foglaltak bele: a FISH vizsgálattal kimutatható genetikai kockázatot és az LDH szintet (lásd 4. táblázat).

A mielóma osztályozható a molekuláris fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH), illetve a csontvelői mielómasejteken azonosított kóros citogenetikai tulajdonságok alapján meghatározott genetikai kockázat alapján. Egy ilyen besorolás fontos lehet a kezelés szempontjából. Nagyobb kockázatúnak tartják a betegséget, ha az alábbi mutációk bármelyike fennáll a betegnél: FISH vizsgálattal kimutattott t(4;14), t(14;16), t(14;20), 17p deléció vagy a hagyományos metafázisos citogenetikai vizsgálatokkal kimutattott 13. kromoszóma deléció vagy hipoploidia. Nagyon fontos tudni, hogy a kezelés meghatározását nagymértékben befolyásolja a

genetikai kockázat. Például a korábban rossz prognózisra utalónak ítélt t(4;14) mutáció jelenléte esetén a prognózis nagymértékben javítható bortezomib alapú kombinációs kezeléssel. A lenalidomiddal végzett több vizsgálatban a lenalidomid tartalmú kezelés is pozitív hatásának bizonyult a t(4;14) mutációt hordozó betegek esetében. Az IFM csoport beszámolója szerint vizsgálatukban a t(14;16) mutáció már nem volt prediktív prognosztikai faktornak tekinthető, mivel a 2015 februárjában publikált IMF adatok szerint a korai relapszus esetén a pomalidomid hatásos kezelést jelent a 17p deléciót hordozó betegek számára. Folyamatosan új és jobb kockázatértékelő rendszereket fejlesztenek ki és értékelnek, amelyekről azt várják, hogy lehetővé váljon a kezelés kiválasztása az újabb kombinációkkal végzett korábbi kezelések dokumentált kimenetelei alapján.

Az egyik ilyen új kockázatértékelő rendszer a microarray módszerrel meghatározott génexpressziós profilon (GEP-en) alapul, amelyet a mielóma kockázatának meghatározására használnak a diagnózis és relapszus esetén. A klinikai vizsgálatokban ezzel a módszerrel értékelt újonnan diagnosztizált betegek körében körülbelül 15% volt nagy kockázatú GEP profil aránya. Ezeknél a betegeknél rövidebb a teljes remisszió, az eseménymentes túlélés és a teljes túlélés időtartama. Bár a GEP pontosabb kockázati képet adhatna, mint a standard citogenetikai (kariotipizálási) vagy FISH módszerek, sajnos használata jelenleg korlátozott, mivel nincs egységes platform a világ számos központja között, és nem érhető el széles körben.

4. táblázat A mielóma multiplex standard kockázati tényezői és az R-ISS

PROGNOSZTIKAI FAKTOR		KRITÉRIUMOK
ISS stádium	I	Szérum β_2 -mikroglobulin < 3,5 mg/l, szérum albumin $\geq$ 3,5 g/dl
	II	Sem az I-es, sem a III-as ISS stádiumba nem sorolható
	III	Szérum β_2 -mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l
iFISH technikával kimutattott KA	Nagy kockázat	Del(17p) és/vagy t(4;14) transzlokáció és/vagy t(14;16) transzlokáció
	Standard kockázat	Nincs nagy kockázatú kromoszómaaberráció
LDH	Normál	Szérum LDH < a normál érték felső határa
	Magas	Szérum LDH > a normál érték felső határa
A mielóma multiplex kockázatbesorolásának új modellje		
R-ISS stádium	I	I-es ISS stádium és iFISH alapján standard kockázatú KA és normál LDH szint
	II	Sem az I-es, sem a III-as R-ISS stádiumba nem sorolható
	III	III-as ISS stádium és iFISH alapján vagy nagy kockázatú KA vagy magas LDH szint

Rövidítések: KA, kromoszómaaberráció; iFISH, interfázisú fluoreszcens in situ hibridizáció; ISS, International Staging System (Nemzetközi stádiummeghatározó rendszer); LDH, laktát-dehidrogenáz; R-ISS, Revised International Staging System (Módosított nemzetközi stádiummeghatározó rendszer).

A klinikai válasz meghatározása

A kezelésre adott válasz osztályozásához javasolt az IMWG egységes válaszmeghatározási kritériumainak használata (lásd 5. táblázat). Az M-komponens szint javulását minden esetben klinikai javulásnak is kisélnie kell (pl. csökkent csontfájdalom és/vagy emelkedett vörösvértest szint). Fontos szem előtt tartani, hogy a nagyobb százalékos arányú regresszió nem jár automatikusan hosszabb túléléssel. Reziduális betegség esetén a fennmaradó gyógyszerrezisztens mielómasejtek tulajdonságai határozzák meg a betegség kimenetelét. Előfordulhat, hogy ezek a fennmaradó mielómasejtek hajlamosak az azonnali kiújulásra (relapszusra), gyakran azonban nem. Ha nem következik be kiújulás, akkor ezt hívják „plató fázisnak”: reziduális, de stabil betegségnek. A rezisztens mielómasejtek mennyisége elsősorban az adott mielóma saját molekuláris tulajdonságaitól, valamint a kezelés előtti tumormennyiségtől vagy stádiumtól függ. A választ mutató betegek egy nagy kockázatú státusból alacsony kockázatú, majd ideális esetben teljesen gyógyult állapotba kerülnek vagy elérnek egy stabil plató fázist, azonban fennmarad kimutatható reziduális betegség. A platófázis eléréséhez szükség idő változó, három–hat hónaptól (gyors válasz) 12–18 hónapig terjed (lassú válasz). (Lásd 4. ábra)

A kezelések fejlődésével egyre fontosabbá vált a kezelésre adott válasz lehető legpontosabb értékelése. A válasz mélysége mellett, amit a részleges válasz (PR) ($\geq 50\%$ -os javulás), a nagyon jó részleges válasz (VGPR, $\geq 90\%$) vagy teljes válasz (CR, a monoklonális proteinek 100% -os csökkenése) (lásd 5. táblázat), alapján határoznak meg, újabban akár a még mélyebb választ, valamint a válasz időtartamát is figyelembe kell venni. Az új kombinált kezelések egyre nagyobb hatásossága miatt a válaszkritériumokban ma már olyan terminológiai kifejezések is használatosak, mint a „minimális reziduális betegség” (minimal residual disease, MRD) vagy az „MRD-negatív”, amelyek olyan állapotokra utalnak, amelyek korábban a mielóma kezelése során elérhetetlenek vagy mérhetetlenek voltak. A minimális betegség mellett, hogy mára elérhetővé vált, ki is mutatható és

igazolható a spanyolországi Salamancai Egyetemen kifejlesztett új generációs szekvenálással és új generációs nagymértékben szenzitív és specifikus, csontvelőn végzett áramláscitometriai módszerekkel. Az FDA jóváhagyta az új „8-color flow” vizsgálatot a mielóma amerikai klinikai vizsgálataiban használatos standard válaszmélység mérőeszközként. Emellett egy másik szenzitív tesztet, a nehéz + könnyűlánc izotípus-meghatározást (Hevylite®) is bevonják a válaszkritériumokba mint a betegség alacsony aktivitásának vérmarkerét. 2016 júliusában a *Lancet Oncology* folyóirat publikálta a Nemzetközi Mielóma Munkacsoport mielóma multiplex válaszra és betegségértékelésre vonatkozó konszenzusos kritériumait (*International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*).

Fontos kifejezések:

- TTP – A progresszióig eltelt idő (Time To Progression): a kezelés kezdetétől a relapszus bekövetkeztéig eltelt idő.
- PFS – Progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival): a túlélés azon időszaka, amikor a beteg még remisszióban van*.
 - PFS1 – A. Palumbo meghatározása szerint a kezelés kezdetétől az első relapszusig eltelt idő.
 - PFS2 – A kezelés kezdetétől a második relapszusig, eltelt idő, az első és a második remissziót is beleszámítva.

*A remisszió általában legalább 6 hónapig tartó legalább részleges választ jelent (PR $\geq 50\%$ -os javulás).

Kezelés

Az MGUS vagy a tünetmentes mielóma kizárása

Az első és legfontosabb döntés annak meghatározása, hogy szükség van-e kezelésre. Az MGUS és standard vagy kis kockázatú tünetmentes vagy smoldering mielóma multiplex (lásd 1. táblázat) esetén kezelés helyett inkább

5. táblázat A válasz értékelésre szolgáló IMWG kritériumok a minimális reziduális betegség kritériumaival

IMWG MRD kritériumok (az alábbiakban meghatározott teljes válasz szükséges hozzá)	
Tartósan MRD-negatív	MRD (minimális reziduális betegség) negativitás a csontvelőben – NGF (új generációs flow, next-generation flow) vagy NGS (új generációs szekvenálás, next-generation sequencing), vagy mindkettő használatával – és az alábbiakban felsorolt képalkotási technikákkal igazoltan, minimum egymástól 1 év eltéréssel. További vizsgálatok végezhetők a negativitás időtartamának további pontosításához (pl. MRD-negatív 5 évig)
Flow vizsgálattal MRD-negatív	Kóros fenotípusú klonális plazmasejtek nem mutathatók ki a csontvelőaspirátumból NGF vizsgálattal a mielóma MRD kimutatására vonatkozó legalább $1/10^5$ sejtmaggal rendelkező sejt szenzitivitású EuroFlow standard eljárás (vagy validált egyenértékű módszer) alapján.
Szekvenálással MRD-negatív	Klonális plazmasejtek nem mutathatók ki a csontvelőaspirátumból NGS vizsgálattal. A klón a csontvelőaspirátum DNS szekvenálásakor kapott kevesebb mint két azonos szekvenálási eredményt jelent a legalább $1/10^5$ sejtmaggal rendelkező sejt szenzitivitású LymphoSIGHT platform (vagy validált egyenértékű módszer) alapján.
Képalkotással pozitív, MRD-negatív	Az MRD negativitás NGF vagy NGS vizsgálat, plusz a kiinduláskor vagy az előző PET/CT vizsgálat során észlelt fokozott jelzőanyagfelvételt mutató összes terület eltűnése vagy a mediastinalis vér pool SUV (maximális standardizált felvételi érték) vagy a környező normál szövet SUV értéke alá történő csökkenése alapján.

(Az 5. táblázat a következő oldalon folytatódik)

5. táblázat A válasz értékelésre szolgáló IMWG kritériumok a minimális reziduális betegség kritériumaival (folytatás az előző oldalról)

Standard IMWG válaszkritériumok	
Szigorú értelemben vett teljes válasz	Az alábbiakban meghatározott teljes válasz, plusz normál szabad könnyűlánc arány és a csontvelőbiopsziás mintában a klonális sejtek hiánya immunhisztokémiával kimutatható (κ/λ arány $\leq 4:1$ vagy $\geq 1:2$ κ , illetve λ betegek esetén sorrendben ≥ 100 plazmasejt számolása után)
Teljes válasz	A szérumban és a vizelet negatív immunfixációja és a lágyszöveti plazmocitómák eltűnése és $< 5\%$ plazmasejt arány a csontvelő aspirátumban
Nagyon jó részleges válasz	A szérumban és a vizeletben immunfixációval kimutatható az M-protein, azonban elektroforézissel nem, a szérumban M-protein $\geq 90\%$ -os csökkenése plusz a vizelet M-protein szintje < 100 mg/24 h
Részleges válasz	- A szérumban M-protein $\geq 50\%$-os csökkenése plusz a 24 órás vizelet M-protein tartalmának $\geq 90\%$-os vagy < 200 mg/24 h-ás csökkenése; - Ha a szérumban és a vizelet M-protein tartalma nem mérhető, akkor az M-protein kritériumok helyett, $\geq 50\%$-os csökkenésnek kell fennállni az érintett és nem érintett szabad könnyűlánc szintek között; - Ha a szérumban és a vizelet M-protein nem mérhető, valamint a szérumban szabad könnyűlánc szint sem mérhető, akkor az M-protein kritériumok helyett a plazmasejtek $\geq 50\%$-os csökkenését kell kritériumnak tekinteni, feltéve, ha a csontvelői plazmasejtarány $\geq 30\%$ volt. Ezek mellett a kritériumok mellett, amennyiben a kiinduláskor jelen volt, akkor a lágyszöveti plazmocitómák SPD értékének (a mért léziók maximális merőleges átmérőinek szorzatának összege) $\geq 50\%$-os csökkenése szintén kritériumnak számít.
Minimális válasz	- A szérumban M-protein $\geq 25\%$–$\leq 49\%$-os csökkenése plusz a 24 órás vizelet M-protein tartalmának 50%–89%-os csökkenése; - A fenti kritériumok mellett, ha a kiinduláskor jelen volt plazmocitóma, akkor a lágyszöveti plazmocitómák méretének (SPD) $\geq 50\%$-os csökkenése szintén szükséges.
Stabil betegség	Nem javasolt a válasz indikátorként használni; a betegség stabilitása a legjobban a progresszióig eltelt idő becsülésével írható le. Ha nem teljesülnek a teljes válasz, a nagyon jó részleges válasz, a részleges válasz, a minimális válasz, illetve a progresszív betegség kritériumai
Progresszív betegség	Az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesülése esetén: A legalacsonyabb igazolt válaszerőérték 25%-os emelkedése az alábbi kritériumokból legalább egy esetén: - Szérumban M-protein (az abszolút emelkedés legalább $\geq 0,5$ g/dl); - Szérumban M-protein növekedés ≥ 1 g/dl, ha a legalacsonyabb mért M-komponens érték ≥ 5 g/dl volt; - Vizelet M-protein (az abszolút emelkedés legalább ≥ 200 mg/24 h); - Nem mérhető szérumban és vizelet M-protein szint esetén, az érintett és nem érintett szabad könnyűlánc szintek közötti különbséget kell mérni (az abszolút emelkedésnek > 10 mg/dl-nek kell lennie); - Nem mérhető szérumban és vizelet M-protein szint, valamint mérhetetlen érintett szabad könnyűlánc szintek esetén a csontvelői plazmasejtek százalékos arányát kell figyelembe venni, függetlenül a kiindulási státusztól (az abszolút növekedésnek $\geq 10\%$-nak kell lennie); - Egy vagy több új elváltozás megjelenése, $\geq 50\%$-os növekedés a legalacsonyabb SPD értékhez képest több mint 1 elváltozásnál vagy $\geq 50\%$-os növekedés egy korábban > 1 cm szélességű elváltozás leghosszabb átmérőjében; $\geq 50\%$-os növekedés a keringő plazmasejtek arányában (minimum 200 sejt/μl) ha ez a betegség egyetlen mérhető paramétere
Klinikai relapszus	A klinikai relapszus megállapításához az alábbi kritériumok közül legalább egynek teljesülnie kell: - A betegség előrehaladásának közvetlen jelei és/vagy szervműködési zavar (CRAB jellemzők) az adott klonális plazmasejt proliferatív betegségnek megfelelően. Ezt nem számolják bele a progresszióig eltelt időbe vagy a progressziómentes túlélésbe, azonban fel van sorolva mint opcionálisan jelenthető vagy a klinikai gyakorlatban használható adat; - Új lágyszöveti plazmocitómák vagy csontléziók kialakulása (az oszteoporotikus törések nem jelentenek progressziót); - A meglévő plazmocitómák vagy csontléziók méretének egyértelmű növekedése. Egyértelmű növekedés a mérhető elváltozás SPD értékének sorozatos mérése során kapott 50%-os (és ≥ 1 cm-es) növekedés; - Hiperkalcémia (> 11 mg/dl); - A hemoglobinszint ≥ 2 g/dl-es csökkenése a terápiától, illetve más, a mielómától független állapottól függetlenül; - A szérumban kreatininszint legalább 2 mg/dl-es emelkedése a kezelés kezdetétől számítva a mielómával összefüggésben; - Hiperviszkozitás a szérumban keringő paraproteinek miatt
Teljes válasz után bekövetkező relapszus (csak akkor kell figyelembe venni, ha a végpont a betegségmentes túlélés)	Az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesülése esetén: - A szérumban vagy vizelet M-protein immunfixációval vagy elektroforézissel kimutatható ismételt megjelenése; - A csontvelőben $\geq 5\%$ a plazmasejtek aránya; - A progresszió bármilyen más jele (pl. új plazmocitóma, lítikus csontelváltozás vagy hiperkalcémia lásd fent)
MRD negativitás után bekövetkező relapszus (csak akkor kell figyelembe venni, ha a végpont a betegségmentes túlélés)	Az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesülése esetén: - Az MRD negatív státusz megszűnése (NGF vagy NGS vizsgálattal klonális plazmasejtek jelenléte vagy a mielóma visszatérte utaló pozitív képalkotó vizsgálati lelet); - A szérumban vagy vizelet M-protein immunfixációval vagy elektroforézissel kimutatható ismételt megjelenése; - A csontvelőben $\geq 5\%$ a klonális plazmasejtek aránya; - A progresszió bármilyen más jele (pl. új plazmocitóma, lítikus csontelváltozás vagy hiperkalcémia)

a beteg szoros megfigyelése indokolt. Jelenleg több klinikai vizsgálat van folyamatban, amelyekben különböző terápiás sémákat értékelnek a nagy kockázatú smoldering mielóma kezelésében, valamint több olyan, amelyekben azt próbálják meghatározni, hogy lehetséges-e korai mielómában az immunreguláció erősítése vagy a betegség aktiválódási valószínűségének csökkentése.

Két befejezett vizsgálat említésre méltó: Egy spanyol csoport (PETHEMA) a nagy kockázatú SMM-et vizsgálta, ahol a betegeket vagy megfigyelték vagy lenalidomiddal és dexametazonnal kezelték, illetve az NCI a karfilzomib, a lenalidomid és a dexametazon hatását értékelte nagy kockázatú SMM-ben szenvedő betegek körében. A spanyol vizsgálatban a betegség progressziója később következett be és a teljes túlélés hat éves középértéke jelentősen meghosszabbodott a lenalidomiddal és alacsony dózisú dexametazonnal kezelt betegek körében a megfigyelt betegekkel szemben. Az NCI pilot vizsgálatban, amelyet Amerikai Hematológusok társaságának (American Society of Hematology, ASH) 2014. évi konferenciáján mutattak be, a karfilzomib, a lenalidomid és a dexametazon kombinációjával a 12 bevont beteg mindegyikénél (100%) teljes válaszarányt értek el a vizsgálat időtartama alatt. Emellett a 12 reagáló betegből 11-nél fennmaradt az MRD negativitás. Őket követték az MRD-negatív állapot időtartamának megállapítása érdekében.

Egy nagy, most is zajló kombinált ECOG/SWOG vizsgálatot kezdtek 2010-ben, amelyben a nagy kockázatú SMM-ben szenvedő betegeket lenalidomid vagy placebo csoportokba randomizálták. A nagy kockázatú SMM-ben szenvedő betegek számára számos más vizsgálat is elérhető, amelyek némelyikében kísérleti szereket is alkalmaznak. Mostanáig azonban nincs általánosan elfogadott meghatározása annak, hogy melyek a nagy kockázatú SMM kritériumai. A kritériumok vizsgálatonként eltérnek, ami megnehezíti a definíció standardizálását.

A Black Swan Research Initiative® részeként az IMF két klinikai vizsgálatot, ún. „Cure Trial”-okat támogat, amelyekben nagy kockázatú smoldering mielómás betegek kezelését végzik. Ezekben a vizsgálatokban a tünetmentes betegséget korán és agresszíven kezdik kezelni, azért, hogy tartós MRD-t és gyógyulást érjenek el a klonális evolúció és a célszervkárosodás kialakulása előtt. A CESAR vizsgálatba Spanyolországban vonják be a betegeket. Az amerikai Mayo klinikán (Rochester, Minnesota) végzett ASPIRE vizsgálatba 2017-ben kezdték meg a betegek bevonását.

Új diagnosztikus kritériumok

Az IMWG közzétette a mielóma diagnózisának frissített kritériumait (*Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma*, S.V. Rajkumar et al. *The Lancet*) a smoldering mielóma multiplexben és rosszindulatú biológiai folyamatban szenvedő, a CRAB jellemzők kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek pontos azonosítása érdekében. A jelenleg aktív mielómaként kategorizált „ultranagy kockázatú” SMM-re vonatkozó validált kritériumok az alábbiak:

- A csontvelőben legalább 60% a plazmasejtek aránya.
- Az érintett/nem érintett szabad könnyűlánc arány legalább 100.
- Az MR felvételen kettő vagy több > 5 mm-es fokális elváltozás.

Mivel ezekről a kritériumokról egyenként is bebizonyosodott, hogy legalább 80%-os kockázatot jelentenek az aktív betegség progressziója szempontjából 18 hónapon – két éven belül, ezeket „mielóma-meghatározó eseményeknek” (myeloma defining eventnek) nevezzük. *Ezért azokat a tünetmentes betegeket, akiknél ezek a kritériumok fennállnak, úgy kell tekinteni, hogy korai aktív mielómában szenvednek, és kezelni kell őket, nem csupán megfigyelni.* Ez egy nagy paradigmaváltás a mielóma kezelésében, mivel korábban az volt a nézet, hogy a tünetmentes betegeket minden esetben csak meg kell figyelni, amíg nem jelentkezik egy vagy több CRAB kritérium. Mivel most már rendelkezésre állnak olyan kezelések, amelyekkel megelőzhető a betegség progressziója, és lehetőség van a mielóma meggyógyítására is a célszervkárosodás kialakulása előtt, ezért ma már mindenképpen be kell avatkozni a korai aktív betegség esetén is.

A specifikus mielómaellenes kezelést az aktív mielóma kialakulásakor kell alkalmazni, ha emelkedik az M-komponens szintje és/vagy klinikai problémák vagy CRAB kritériumok jelentkeznek vagy bekövetkezésük fenyeget (*lásd 1. táblázat*). A kezelést igénylő problémák a csontdestrukció (líticas léziók és/vagy csonttritkulás), veseelégtelenség, a vörsejtszámok progresszív csökkenése (pl. anémia, neutropénia), a vér emelkedett kalciumszintje, idegkárosodás vagy a mielóma vagy a mielómafehérjék által okozott egyéb jelentős szerv- vagy szövetkárosodás. Ezeket a kezelést szükségessé tevő jellemzőket CRAB kritériumok néven foglalják össze: **Calciumszint** emelkedése, **Renális** problémák (veseelégtelenség), **Anémia** vagy **Bone issues** (csontproblémák). A kezelés általános céljai a specifikus problémák enyhítése és a betegség általános kontrolljának elérése. A kezeléstípusok összefoglalása a 6. táblázatban található.

A kezelés áttekintése

A Kapcsolódó történeti adatok című részben olvasható a jelenleg alkalmazott kezelések kialakulásának áttekintése. A melfalan 1962-ben történt bevezetése óta különböző kemoterápiás kombinációkat alkalmaztak, és kísérletek történtek a kimenetel nagydózisú kemoterápiákkal és csontvelő-transzplantációval (BMT) vagy perifériás vérből származó őssejt-transzplantációval (PBSCT) történő javítására. A standard típusú csontvelő-transzplantáció vagy őssejt-transzplantáció esetén a „transzplantátum” a normál csontvelői őssejtek „mentése” arra az esetre, ha a nagy dózisú kemoterápia (általában melfalan) következtében a normál csontvelői őssejtek elpusztulnak.

- Az 1980-as és 90-es években a nagy dózisú melfalankezelés őssejttranszplantációval a kevés számú módszer egyike volt a mielóma tumorterhelésének csökkentésére és a jobb kimenetel eléréséhez. A talidomid 1997-ben

6. táblázat A mielóma kezelési lehetőségei

1. Indukciós kezelés
2. Nagy dózísú kemoterápia hematopoetikus őssejt-transzplantációval
3. Konzervatív, csontvelőkímélő sugárkezelés
4. Fenntartó kezelés
5. Támogató kezelés: - Fájdalomcsillapítók - Biszfoszfonátok - Növekedési faktorok - Antibiotikumok - Sürgősségi ellátás (pl. dialízis, plazmaferézis, műtét, sugárkezelés) - Antivirális kezelés - Fűző/korsett - Kyphoplasztika/vertebroplasztika - Testmozgás
6. A gyógyszerrezisztens vagy refrakter betegség kezelése
7. Új és kísérleti kezelések: - Immunmoduláns gyógyszerek talidomid, lenalidomid, pomalidomid - Jóváhagyott injektálható proteaszóma inhibitorok bortezomib és karfilzomib és az orális proteaszóma inhibitor ixazomib; az orális proteaszóma inhibitor oprozomib és marizomib klinikai vizsgálatok keretében - Hiszton-deacetiláz (HDAC) inhibitor panobinostat; HDAC inhibitor ACY-241 klinikai vizsgálatok keretében - Immunterápiák pembrolizumab, pidilizumab, lambrolizumab, CAR T sejtek klinikai vizsgálatok keretében - Monoklonális antitestek daratumumab és elotuzumab; isatuximab (SAR650984) és siltuximab klinikai vizsgálatok keretében - Pán tumorsuppresszor gén promotor selinexor klinikai vizsgálatok keretében

történt bevezetésével a mielóma kezelésébe, a kezelési lehetőségek kiszélesedtek. Teljes válasz volt elérhető egy egyszerű, szájon át adott szerrel. Nem sokkal később további új szerek is piacra kerültek: az első volt a bortezomib 2003-ban, utána a lenalidomid 2005-ben, a karfilzomib 2012-ben, majd a pomalidomid (2013), a panobinostat (2015) és rögtön utána 2015 novemberében a daratumumab, az ixazomib és az elotuzumab. Ezen új szerek megjelenése a mielóma kezelésében, az orvosokat kicsit elbizonytalanította abban, hogy melyek a legjobb kombinációk és a helyes sorrend. Ami azonban egyre inkább világos lett, az az, hogy nincs egyetlen olyan kezelés, amely nagy valószínűséggel hatékony minden mielómás betegnél, illetve egyetlen olyan sincs, amely önmagában gyógyulást eredményezne. Inkább a kombinációs megközelítés az, amellyel nagyobb sikereket lehet elérni, amikor a mielómasejteket több gyógyszerrel, több hatásmechanizmuson keresztül támadják. Ezt a koncepciót meggyőzően bizonyították a SWOG S0777 multicentrikus vizsgálat régóta várt eredményei, amelyeket az ASH 2015-ös éves találkozóján mutattak be és 2017 januárjában a *The Lancet* című folyóiratban tettek közzé. A vizsgálatban a bortezomib + lenalidomid + dexametazon (VRD) és a lenalidomid + dexametazon (Rd) kezelés hatásosságát hasonlították össze újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmatlan betegek körében. Az adatok alapján a progressziómentes

túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) egy évvel hosszabbak voltak a VRD, mint az Rd kezelés mellett. Ezek az adatok meggyőzően alátámasztják a proteaszóma inhibitor és immunmoduláns készítményt tartalmazó hármass indukciós kezelés nagyobb hatásosságát.

Nincs egyszerű válasz arra, hogy mi a ma elérhető „legjobb” kezelési opció. Szerencsére számos olyan kezelési séma létezik, amellyel nagyon mély és tartós válasz (≥ 2 évig tartó remisszió), valamint hosszabb teljes túlélés (OS) érhető el. Az adott beteg esetén a legjobb választás olyan személyes faktoroktól függ, mint az életkor, a stádium, a genetikai jellemzők, a veseműködési státusz, az egyidejűleg fennálló betegségek és természetesen a személyes preferencia.

A mielómás betegeknek tudniuk kell, hogy a kezelés kiválasztását alaposan át kell beszélniük az orvosukkal.

Az őssejt-transzplantációra alkalmatlan betegek számára rendelkezésre álló lehetőségek

Az új szerek, a talidomid, a bortezomib, a lenalidomid és a karfilzomib bevezetésével lényegesen megváltozott az indukciós kezelés megközelítése. Az indukciós kezelést a beteg erőnléte, valamint a vesebetegség, a perifériás neuropátia és a nagy kockázatú genetikai mutációk jelenléte alapján kell kiválasztani. Jelenleg Amerikában majdnem minden beteg részesül legalább egy új szert tartalmazó indukciós kezelésben. Egy nemrégiben végzett, nyilvántartási adatok alapján végzett felmérés kimutatta, hogy a lenalidomid + dexametazon és a bortezomib-alapú kombinációkat körülbelül azonos arányban használják indukciós kezelésként. A talidomid + dexametazon kombinációt napjainkban kevésbé gyakran használják, elsősorban a jóval kedvezőbb mellékhatásprofilú új generációs IMiD-k elérhetősége miatt, mivel a talidomid trombózist, fáradékonyságot, citopéniát és perifériás neuropátiát okozhat.

A nagy dózísú kemoterápiára és őssejt-transzplantációra alkalmatlan betegek kezelésére vonatkozó 3.2017 NCCN irányelvek szerint az 1. kategóriás kezelés a bortezomib + lenalidomid + dexametazon (VRD) és a lenalidomid + kis dózísú dexametazon (Rd). Az IFM 2013-ban publikált háromkarú FIRST vizsgálata, amelyben a folyamatos lenalidomid + dexametazon kezelést hasonlították össze a fix dózísú lenalidomid + dexametazon, valamint MPT kezeléssel, nem csak ahhoz vezetett, hogy az FDA és az EMA 2015-ben jóváhagyta a lenalidomid + dexametazon kombinációt, mint indukciós kezelést, hanem a folyamatos lenalidomid-kezelés nagyobb hatásosságát is sikerült kimutatni a fix dózísú lenalidomid-, illetve MPT kezeléssel szemben.

A Nemzetközi Mielóma Munkacsoport standard autológ őssejt-transzplantációra alkalmatlan mielómás betegek irányítására, kezelésére és szupportív ellátására vonatkozó konszenzusa (*International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for*

standard autologous stem cell transplantation, A. Palumbo et al. *JCO* January 13, 2014) kimondja, hogy az idősebb és néha elesettebb betegeket az állóképességi szintjüknek megfelelő kezelésben kell részesíteni. A Nemzetközi Mielóma Munkacsoport geriátriai állapotfelmérése alapján a túlélésre és toxicitásra vonatkozó előrejelzéseiről szóló beszámolója (*Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report*, A. Palumbo et al. *Blood* January 27, 2015) a komorbiditások, valamint a kognitív és a fizikális állapot értékelésére kifejlesztett geriátriai állapotfelmérő eszközeiről szól. Az eszköz segítségével előre jelezhető a mortalitás, és a toxicitás kockázata az idős mielómás betegekben, ami alapján jobban testre szabható a kezelés. Az irányelv kimondja, hogy amíg az idős, elesett betegek kezelésénél általában a két gyógyszeres tartalmazó kezelési séma a kívánatos (bortezomib + dexametazon vagy lenalidomid + dexametazon), jó állapotú, újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmatlan betegek esetén három gyógyszerből álló kezelést kell megkísérlni, pl. az RVD-t vagy csökkentett dóziszú változatát a „VRD lite”-ot vagy a CyBorD (ciklofoszfamid + bortezomib + dexametazon) sémát. Az Amerikai Egyesült Államokon kívül pedig a CTD (ciklofoszfamid + talidomid + dexametazon) vagy a VMP (bortezomib + melfalan + prednizon) sémákat. (Lásd 7. táblázat)

Az ASH 2014-es és 2015-ös találkozóján a salamancai csoport kutatója, M.V. Mateos olyan adatokat mutatott be, amelyek azt támasztották alá, hogy a transzplantációra alkalmatlan betegekben a VMP és az Rd adható egymás után vagy felváltva is, és a két megközelítés kimenetele megegyezik.

Tervezett összejtgyűjtés

A transzplantációra alkalmas betegek esetén alapvető feltétel a melfalan-tartalmú indukciós protokollok elkerülése, mivel a melfalan károsíthatja a csontvelőt. Idősebb (70 év feletti) életkor nem jelenti az összejt-transzplantáció abszolút kizárását. Azt, hogy az autológ transzplantáció megfelelő lehetőség-e, meg kell beszélni mindig az adott beteggel, és figyelembe kell venni a beteg állóképességét, genetikai kockázati tényezőit, családi és munkahelyi körülményeit és a személyes preferenciáját.

7. táblázat Indukciós kezelési lehetőségek transzplantációra alkalmatlan betegek számára

Elesett betegek: Két gyógyszeres protokoll:
• lenalidomid + kis dóziszú dexametazon (Rd) • bortezomib + kis dóziszú dexametazon (Vd)
Fitt betegek: Három gyógyszeres protokoll:
• bortezomib + lenalidomid + dexametazon (VRD vagy RVD) • csökkentett dóziszú VRD (VRD-lite) • bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon (VCD vagy CyBorD) • bortezomib + talidomid + dexametazon (VTD) • ciklofoszfamid + talidomid + dexametazon (CTD) • bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) • VMP ± Rd (sorban vagy felváltva) • Egyéb

8. táblázat Indukciós kezelési lehetőségek transzplantációra alkalmas betegek számára

Bortezomib alapú hármas kezelés
• bortezomib + ciklofoszfamid + dexametazon (VCD vagy CyBorD) • bortezomib + lenalidomid + dexametazon (VRD vagy RVD) • bortezomib + talidomid + dexametazon (VTD) • bortezomib + doxorubicin + dexametazon (PAD)
Karfilzomib alapú hármas kezelés
• karfilzomib + ciklofoszfamid + dexametazon (KCD) • karfilzomib + lenalidomid + dexametazon (KRD) • karfilzomib + talidomid + dexametazon (KTD) • Egyéb

Mára nyitott kérdéssé vált, hogy az indukciós kezelés részeként végzett autológ transzplantációra szükség van-e vagy azt egy lehetőségként kell felajánlani az első relapszus jelentkezésekor vagy később. Jelenleg a ennek megválaszolásához három, folyamatban lévő döntő jelentőségű III-as fázisú vizsgálat végső eredményeit várjuk. Egy II-es fázisú IMF vizsgálat során, amelyben a VRD indukciós kezelést nagy dóziszú indukciós kezelés és autológ összejt-transzplantáció követte, majd VRD konszolidációs kezelésre került sor, majd egy éves lenalidomid fenntartó kezelést alkalmaztak, azt találták, hogy a válasz mélysége a VRD indukciós kezeléssel elért mélységhez képest további 20%-kal nőtt a transzplantáció után (M. Roussel et al. *JCO* July 2014). Ennek és a korai transzplantációra vonatkozó más adatok fényében ésszerű a transzplantációt az indukciós kezelés részeként elvégezni az arra alkalmas betegeknél, amíg várakozunk a III-as fázisú, meghatározó vizsgálat eredményeire. Az IFM 2009-es, VRD és korai transzplantációs kezelést vagy önmagában alkalmazott VRD kezelést összehasonlító vizsgálatának utánkövetési adatai (2016. decemberig követték a betegeket) hosszabb progressziómentes túlélést mutattak, azonban a teljes túlélésben nem volt különbség.

Az a megközelítés, hogy indukciós kezelést végeznek az összejtgyűjtés előtt, illetve nagy dóziszú kezelést végeznek összejt-rescue-val, az elmúlt két évtized alatt sokat fejlődött és változott. A korábbi standard indukciós kezelési séma helyébe hatásosabb és kevésbé toxikus sémák léptek. A 3.2017 NCCN irányelvben a „kívánatos kezelési sémák” 1-es kategóriájában a transzplantációra alkalmas betegeknél a PAD (PS-341/bortezomib + doxorubicin + dexametazon) és a VRD (bortezomib + lenalidomid + dexametazon) kombinációk szerepelnek. Az NCCN szerinti 1-es kategóriájú „egyéb kezelési sémák” a VD (bortezomib + dexametazon), a VTD (bortezomib + talidomid + dexametazon) és az Rd (lenalidomid + dexametazon). A lenalidomid + dexametazon kezelést követő összejtgyűjtéshez növekedési faktor plusz ciklofoszfamid vagy plerixafor kombinációra lehet szükség, nem csak önmagában adott növekedési faktorra.

Az NCCN által felsorolt többi kezelési séma, amelyre vonatkozóan alacsonyabb szintű bizonyítékok állnak rendelkezésre, a CyBorD (ciklofoszfamid + bortezomib + dexametazon), a KRD (karfilzomib + lenalidomid + dexametazon) és az IRD (ixazomib + lenalidomid + dexametazon). A jelenlegi konszenzus az, hogy az autológ

össejt-transzplantációt (ASCT-t) megelőző indukciós kezelés céljára három gyógyszert tartalmazó kombinációs kezelés javasolt.

Az egyes indukciós lehetőségekre vonatkozó feltételek

A három szert tartalmazó kombinációk gyors választ és nagy válaszarányt okoznak.

- A lenalidomid és dexametazon tartalmú kezelési sémák esetén fokozott a vérrögzépződés (mélyvénás trombózis) veszélye, ezért profilaktikus aspirin vagy más antikoaguláns kezelésre van szükség. Az autológ össejt-transzplantáció (ASCT) előtt lenalidomid tartalmú indukciós kezelésben részesülő betegek össejtjeit mobilizálni kell és le kell venni legkésőbb a kezelés negyedik cikusa után.
- Talidomid és bortezomib tartalmú kezelési sémák esetén a neuropátia okozhat gondot. Étrendkiegészítők, mint az L-karnitin és az L-glutamin aminosavak, valamint a B6 és B12 vitaminok biztosíthatnak némi védelmet az idegek számára. Folyamatban van egy új mRNS teszt kifejlesztése is, amely azonosítaná a bortezomib-indukált perifériás neuropátia kockázatának kitett mielómás betegeket, ezáltal segítené a kezelés megfelelő időben történő kiválasztását.
- A perifériás neuropátia előfordulási gyakorisága jelentősen kisebbnek bizonyult a subcutan bortezomib, mint iv. alkalmazás esetén.

- A bortezomib és az ixazomib, valamint kisebb mértékben a karfilzomib növelik a herpes zoster fertőzésre (övsömörre) való fogékonyságot. A bortezomibbal és ixazomibbal kezelt betegeket profilaktikus antivirális kezelésben kell részesíteni; karfilzomib esetén pedig meg kell azt fontolni olyan betegeknél, akiknél korábban már előfordult herpes zoster fertőzés.

Az adott beteg számára a legjobb kezelés kiválasztása kihívást jelent. Tekintetbe kell venni a kezelés korai kockázatait, a választ és a remisszió hosszát, a mélyvénás trombózis és a neuropátia kockázatát, a kényelmet és a költségeket. A nagy kockázatú genetikai jellemzők és/vagy a károsodott veseműködés fennállása a választást inkább a bortezomib tartalmú kombinációk felé tolhatja el. Nagyon fontos az előnyöket és hátrányokat feltáró őszinte párbeszéd a beteg és az orvos között.

Transzplantáció

Nagy dózisú kezelés (High-dose therapy, HDT) autológ össejt-transzplantációval (autologous stem cell transplantation, ASCT)

- Az autológ transzplantáció szerepét széleskörűen áttekintették és továbbra is vizsgált terület marad, mind az indukciós, mind a relapszuskezelés vonatkozásában, valamint salvage kezelés esetén is.
- Kimutatták, hogy a nagy dózisú kezelés autológ össejt-transzplantációval fokozza a válaszarányt és

9. táblázat A leggyakrabban használt kemoterápiás készítmények

A GYÓGYSZER NEVE	ALKALMAZÁS	MEGJEGYZÉSEK
Hagyományos szerek		
melfalan* (M)**	per os vagy iv.	A legjobb önmagában alkalmazott készítmény
ciklofoszamid* (C vagy CY)**	per os vagy iv.	A melfalanhoz hasonló hatásosságú, azonban kifejezettebb emésztőrendszeri és urogenitális toxicitással rendelkezik és kisebb mértékben okoz csontvelő össejtkárosodást
prednizon (P)**	általában per os	Közvetlenül hat, jól kombinálható melfalannal, ciklofoszfamiddal és bortezomibbal. Nem okoz csontvelőszuppressziót
dexametazon (D)**	per os vagy iv.	Hasonló a prednizonhoz, de erősebb; súlyosabb mellékhatásokkal rendelkezik
Új készítmények		
Pegilált, liposzomális doxorubicin*	iv.	Kombinációban ígéretes hatásosság, kevésbé toxikus mint az A
bortezomib (B, V, vagy P)**	iv.	Közvetlenül hat, önmagában vagy kombinációban alkalmazandó
daratumumab		Önmagában történő alkalmazásra engedélyezett szer legalább 3 korábbi kezelésen átesett betegek körében
elotuzumab		Len/dex kombinációban történő alkalmazásra engedélyezett szer legalább 1–3 korábbi kezelésen átesett betegek körében
ixazomib		Len + dex kombinációban történő alkalmazásra engedélyezett szer legalább 1 korábbi kezelésen átesett betegek körében
talidomid (T)**	per os	Közvetlenül ható, dexametazonnal kombinációban engedélyezett szer, más kombinációkban is alkalmazzák
lenalidomid (R vagy L)**	per os	Közvetlenül ható, dexametazonnal kombinációban engedélyezett szer, más kombinációkban is alkalmazzák
carfilzomib	iv.	Közvetlenül hat, önmagában vagy kombinációban alkalmazandó
pomalidomid	per os	Közvetlenül hat, önmagában vagy kombinációban alkalmazandó
panobinostat	per os	Bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban történő alkalmazásra engedélyezve

*Alkilálószeres **Szokásos rövidítés

a mielómás betegek túlélését is. Ez a megközelítés azonban nem kuratív. Az őssejt-transzplantáció mellé új kombinációs kezeléseket vezettek be, és néhány kutató úgy gondolja, hogy ezekkel a betegek egy („alacsony kockázatú”) alcsoportjában jelentősen meghosszabbítható a túlélés és egy „funkcionális gyógyulás” (legalább 4 éves teljes remisszió) érhető el.

- Az indukciós kezelés részeként tervezett nagy dózisú kezeléssel mára $\geq 90\%$ -os arányban érhető el a teljes remisszió az új pre- és poszttranszplantációs stratégiák alkalmazása mellett, a progressziómentes túlélés négy évre meghosszabbodott.
- Az ASH 2015. évi konferenciáján M. Attal (Toulouse-i Egyetem, Franciaország) bemutatta az IFM/DFCI 2009-es III-as fázisú klinikai vizsgálat francia adatait, amelyeket a VRD és az indukciós ASCT hatásosságának, valamint a VRD mellett később vagy nem alkalmazott ASCT hatásosságának újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmas betegek körében történő összehasonlításakor kaptak. A négy éves utánkövetés során 2017 elején a teljes túlélési görbék átfedőek maradtak a transzplantációs karban javuló progressziómentes túlélés és az MRD negativitás ellenére. A teljes túlélésre vonatkozó követés jelenleg is zajlik.
- Morbiditás és mortalitás – A jelenlegi növekedési faktor, antibiotikum és egyéb szupportív kezelés mellett a nagy dózisú kezelés miatti mortalitás nagyon alacsony: $< 5\%$. A legtöbb centrumban előkészítő kezelési sémaként intravénás nagy dózisú melfalan alkalmaznak önmagában 200 mg/m^2 mennyiségben.

Jelenlegi ajánlások

A tünetekkel járó mielómában szenvedő, újonnan diagnosztizált és transzplantációra alkalmas betegek számára az indukciós kezelés részeként alkalmazott nagy dózisú kezelés és autológ őssejt-transzplantáció a javasolt protokoll.

- A standard kondicionáló kezelési séma a 200 mg/m^2 melfalan. Teljestest-besugárzás nem javasolt.
- Őssejttisztítási eljárás nem javasolt, mivel további költségekkel jár, viszont klinikai haszna nincs.
- A csontvelői őssejtek helyett a perifériás vérből tanácsos az őssejteket levenni, mivel ez könnyebb eljárás és a megtapadás is gyorsabb.
- A transzplantáció előtti kezelési sémákat fent tárgyaltuk.

Az első relapszus időpontjában végzett autotranszplantáció szerepe

Az autotranszplantációra vonatkozó döntési folyamat során tisztában kell lenni a várakozás szerepével abban az esetben, ha a transzplantációt a relapszus időpontjában kívánják végezni. Amíg az IFM/DFCI teljes túlélésre vonatkozó meghatározó adatai nem lesznek elérhetőek az azonnali és késleltetett transzplantáció, valamint a transzplantáció kihagyásának összehasonlítása vonatkozásában, addig minden esetben az orvosnak a beteggel együtt kell értékelnie a relatív kockázatokat

és előnyöket, hogy azonnali vagy késleltetett transzplantációval lépjenek-e tovább. Az életminőség fontos szemponttá válik. Egyrészt, ha a transzplantációt nem végzik el tervezetten az indukciós kezelés részeként, akkor általában a további kezelések, pl. a fenntartó kezelés során szükségessé válik, és ekkor lép fel a vele járó toxicitás és a mellékhatások. Más részből, ha nem végzik el, akkor a jelentős hatásokkal járó transzplantáció késleltethető, ami néhány betegnél személyes preferencia.

Őssejtgyűjtés és tárolás későbbi felhasználásra

Sok központban erős az ellenállás az őssejtek egyértelmű, általában azonnali felhasználási terv nélküli levételével szemben. Ez az ellenállás a protokoll prioritásokból, a levételi és tárolási költségeket/felhasználást érintő megkorlátozásokból és számos más tényezőtől fakad. Ugyanakkor számos beteg kéri és úgy kívánja, hogy vegyék le az őssejtjeit, még akkor is, ha esetleg nem lelkesednek az azonnali nagy dózisú kezelésért.

Jelenlegi ajánlások

- Az őssejtlevétel és tárolás jövőbeni felhasználásra minden egyes eset külön áttekintése mellett javasolt.
- Orvosi és tudományos elvek támasztják alá az őssejtek későbbi felhasználásra szolgáló tárolásának előnyeit.
- A késleltetett transzplantáció egy alkalmazott kezelési lehetőség.
- A relapszuskor végzett második transzplantáció szintén alkalmazott kezelési lehetőség, különösen, ha első transzplantáció után 2 évnél hosszabb remissziót tapasztaltak. (Lásd a kettős transzplantáció tárgyalását.)

A kettős vagy tandem transzplantáció szerepe

- Jelenleg a kettős vagy tandem transzplantáció egyszeri autológ transzplantációhoz viszonyított hozzáadott előnye ismeretlen.
- A tervezett elsődleges tandem transzplantációk eredményei (Teljes kezelés 1, 2, 3, 4, és 5 az Arkansasi Egyetemen) jónak bizonyultak. A teljes túlélés középértéke 68 hónap volt, néhány alcsoportban még hosszabb túlélés is tapasztalható volt. Úgy tűnt, hogy a bortezomib tartalmú Teljes kezelés 3 korábbi választ és jobb válaszarányt biztosít, bár a nagy kockázatú, például idősebb, magasabb LDH szinttel rendelkező, kóros citogenetikai jellemzőket mutató vagy előrehaladott betegségben szenvedő betegeknél kisebb a fokozott előny valószínűsége.
- Összehasonlító vizsgálatokban, például a francia randomizált vizsgálatokban különösen a betegek egy alcsoportjánál volt kimutatható az előny (nem a teljes választ vagy nagyon jó részleges választ mutató betegeknél).

Jelenlegi ajánlások

- Jelenleg a tervezett tandem transzplantáció továbbra is egy klinikai vizsgálaton belül elvégezhető

lehetőség marad, és csak az erre specializálódott központokban végezhető el. A tervezett második transzplantáció azoknál a betegeknél megfontolható, akik az első autotranszplantáció után nagyon jó részleges válasznál rosszabb eredményt mutattak.

- Egy második transzplantáció az első transzplantációra jól reagáló, és 2 évnél később visszaeső betegeknél előnyös és alkalmazható lehetőség.
- Hasznosnak tartjuk és kifejezetten javasoljuk elegendő összejt levételét és tárolását egy második vagy további transzplantációhoz, amennyiben lehetséges.

Az allogén transzplantáció szerepe

- Az elmúlt két évtized orvosi ismereteinek bővülése ellenére a teljes allogén transzplantáció még tökéletesen egyező testvérdonorral is nagy kockázatú eljárás a mielóma kezelése során. A kezelés nagy kezdeti morbiditással és mortalitással jár. Még a legnagyobb tapasztalattal rendelkező központokban is, a legkisebb kockázat esetén a kezdeti mortalitás legalább 15–20%. Más központokban gyakran beszámolnak 20–30%-os vagy az meghaladó mortalitásról is. A mielómás betegeknél általában a tüdőt érintő szövődmények a legkritikusabbak.
- Az allogén transzplantáció lehetséges előnyei a mielómamentes összejtek és a graft-versus mielóma hatás. E faktorok ellenére azonban a hosszú távú gyógyulás ritka. A relapszus aránya évente körülbelül 7%-kal növekszik a hosszú távú utánpótlás alapján. A graft-versus-host reakció (GVH) szintén fennálló probléma lehet, ami kezelést igényel, és rontja az életminőséget.

- A graft-versus-mielóma hatás fokozható donor limfocita infúziókkal és néhány esetben klinikailag előnyösnek bizonyult.
- G. Gharion és munkatársai által 2013-ban, Svédországban publikált hosszú távú utánpótlási adatok alapján kimutatták, hogy a „mielómás betegeknél a hosszú távú kimenetel jobb volt auto/ csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC, reduced intensity conditioning) allotranszplantáció mellett, mint kizárólagos autotranszplantációval, és az auto/RICallo megközelítés javította az 13. kromoszóma deléciója (del(13)) által okozott, az autológ transzplantációt követően megfigyelhető rossz prognózist. A mielóma multiplex kezelésében az auto/RICallo megközelítés értékének helyes interpretációjához öt évnél hosszabb utánpótlás szükséges.”

Jelenlegi ajánlások

- A hagyományos, teljes egyezést mutató allogén transzplantációt ritkán ajánlják elsődleges kezelésként, mivel a kockázatok túl nagyok.
- „Mini” (vagy csökkent intenzitású kondicionálás RIC, reduced-intensity conditioning) allogén transzplantáció kizárólag klinikai vizsgálati körülmények között javasolt. A nagy kockázatú betegeknél fokozódó érdeklődés van az indukciós kezelésként alkalmazott allogén transzplantáció iránt.
- Egyiptetűjű ikrekkel végzett vagy „szingén” transzplantáció ritka lehetőség, amely biztonságos és jó kimenetelt biztosító eljárás és megfontolandó, ha a betegnek van egyiptetűjű ikertestvére.

10. táblázat Nagydózisú kezelés (HDT)

TRANSZPLANTÁCIÓ TÍPUSA	ELŐNYÖK	HÁTRÁNYOK
Egyszeri autológ	• 50%-ban kiváló remisszió • Legalább olyan hatásos, mint a standard kezelés a teljes túlélés vonatkozásában és a magas Sβ2M szinttel rendelkező betegek esetében esetleg jobb is • A valódi remissziót vagy hosszú távú gyógyulást ígérő stratégiák alapja • Új előkészítő kezelési sémákkal valódi teljes remisszió érhető el	• A relapszus mintázata megegyezik a standard kemoterápiával • Toxikusabb és drágább • Nem állapítható meg egyértelműen az a betegcsoport, akik számára egyértelműen hatásos a transzplantáció • Itt is szükség lehet/ajánlott a fenntartó kezelés
Kettős autológ	• A francia adatok 2002-es frissítése alapján a túlélést teljes választ vagy nagyon jó részleges választ nem mutató betegek esetén javítja • Kiváló eredmények tandem transzplantáció esetén (lásd a szövegben)	• A kettős és az egyszeri transzplantáció szerepe még nem tisztázott • Sokkal toxikusabb és drágább mint az egyszeri transzplantáció • A túlélés vonatkozásában nem előnyösebb, ha az első transzplantáció után teljes válasz vagy nagyon jó részleges válasz következett be
Hagyományos allogén	• Nem áll fenn a csontvelő/összejtek mielómával való szennyezése • Lehetséges graft-versus-mielóma hatás, amely meghosszabbítja a remissziót	• Még HLA azonos testvérek esetén is jelentős a korai szövődmények és akár a halál kockázata is • A szövődmények kockázata megjósolhatatlan • Csak < 55 éves kor esetén végezhető • Sokkal toxikusabb és drágább mint az autológ transzplantáció
Csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC) allogén transzplantáció vagy „mini allo”	• Az allotranszplantáció kevésbé toxikus formája • Az előkészítő kemoterápiás kezelést a betegek általában jól tolerálják • Immunológiai hatás: graft versus mielóma	• Graft-versus-host reakció jelen van • A valódi előnyök még mindig nem tisztázottak • A kezdeti mortalitási kockázat körülbelül 17% • Nem javasolt mielómás betegek számára klinikai vizsgálaton kívül
Azonos iker	• Az átültetett sejtek mielómával való fertőzöttsége kizárt • Sokkal kevésbé kockázatos, mint az allogén transzplantáció	• Nincs graft-versus-mielóma hatás • Szükséges egy egyiptetűjű ikerpár < 55

Sugárkezelés

A sugárkezelés a mielóma kezelésének fontos eszköze

Súlyos lokális problémákkal, pl. csontdestrukcióval, súlyos fájdalommal és/vagy idegi vagy gerincvelői nyomási tünetekkel küzdő betegek esetén a helyi besugárzás drámai javulást okozhat. A sugárkezelés legnagyobb hátránya, hogy a kezelés területén elpusztítja a normál csontvelői összeget. A nagy kiterjedésű, nagy mennyiségű normál csontvelőt érintő besugárzást el kell kerülni. Az általános stratégia az, hogy a szisztémás kemoterápiás szerrel kell elérni a betegség általános kontrollját, és a helyi sugárkezelést csak különlegesen problémás helyeken szabad alkalmazni.

Fenntartó kezelés

Immunmodulátoros gyógyszerek – 2012-ben három randomizált placebo-kontrollos vizsgálat számolt be a progressziómentes túlélés jelentős meghosszabbodásáról mielóma esetén lenalidomid fenntartó kezelés mellett. A három vizsgálatból kettő a poszttranszplantációs fenntartó kezelést vizsgálta, a harmadik pedig a standard melfalan alapú kezelés utáni lenalidomid fenntartó kezelés hatásait. Az amerikai CALGB vizsgálat (P. McCarthy és munkatársai) kezdeti eredményei kimutatták, hogy a napi 10 mg lenalidomid 28 napos ciklusokban 21 napon keresztül adagolva megkészszerzi a progresszióig eltelt időt a placebohoz képest nagy dózisú melfalan kezelésben és ASCT-ben részesült, jelenleg legalább stabil betegségben szenvedő betegeknek adagolva. Ennek a vizsgálatnak az utánkövetési adatai azt mutatták, hogy a lenalidomid fenntartó kezelés a teljes túlélést is növeli. A három vizsgálat P. McCarthy által az American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016. júniusban tartott találkozóján bemutatott metaanalízise kimutatta, hogy az autológ őssejt-transzplantációt követő folyamatos lenalidomidkezelés ezekben a betegekben javította a teljes túlélést. A teljes túlélésre gyakorolt előny az összes alcsoportban kimutatható volt.

A lenalidomid fenntartó kezelésre vonatkozó kedvező adatok mellett azonban fennáll a második malignitás alacsony, de fokozottabb kockázata. A Palumbo és az olasz csoport által végzett utánkövetéses vizsgálatban azt mutatták ki, hogy az önmagában alkalmazott lenalidomid nem fokozza a másodlagos malignitás kockázatát, azonban a melfalan és a lenalidomid, két csontvelőkárosító szer kombinációja már igen. Jelenleg több további, jóváhagyott és kísérleti szerekekkel végzett fenntartó kezelést értékelő vizsgálat eredményeire várunk.

A talidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek 2012-ben készült metaanalízise kimutatta, hogy a teljes túlélés csekély mértékben javult. Azonban a talidomid fokozza a vénatrombózis és a perifériás neuropátia kockázatát.

Bortezomib – A holland-belga/német randomizált, III-as fázisú, a HOVON-65/GMMG-HD4, a PAD plusz bortezomib fenntartó kezelést a VAD plusz talidomid fenntartó kezeléssel összehasonlító klinikai vizsgálat adatait 2012 augusztusában publikálták. Nem csak

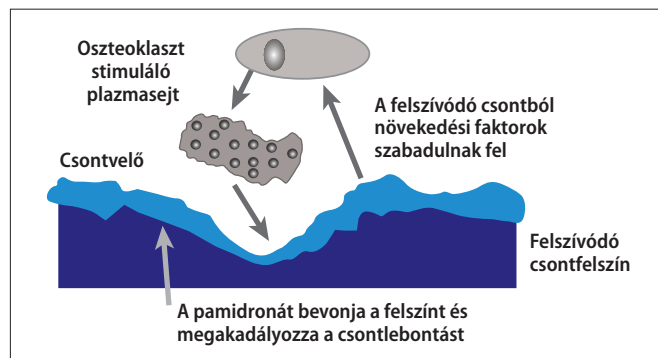
azt mutatták ki, hogy a bortezomib meghosszabbítja mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést, hanem azt is, hogy kéthetente alkalmazott fenntartó kezelésként a betegek jól tolerálták, és további válaszokat eredményezett. A kezdeti eredmények a FISH vizsgálattal kimutatott nagy kockázatú 17p deléció genetikai eltérést mutató betegek esetén is előnyös hatást mutattak.

Szupportív kezelés

Biszfoszfonátok – A biszfoszfonátok olyan kémiai anyagok, amelyek a mielómás betegek károsodott csontjainak felszínéhez kötődnek. Ezzel a kötődéssel megakadályozzák a folyamatban lévő csontdestrukciót és javítják a csont gyógyulásának esélyeit, a denzitás és a csonterő visszaállítását. A biszfoszfonátok közé tartozó pamidronáttal (Aredia-val) végzett randomizált vizsgálatban különösen a folyamatban lévő kemoterápiára reagáló betegek körében mutattak ki előnyös hatást (lásd 5. ábra). Az IMWG a mielómával kapcsolatos csontbetegség kezelésére vonatkozó 2013-as ajánlásai kimondják, hogy az összes indukciós mielómaellenes kezelést kapó beteg esetében meg kell fontolni a biszfoszfonátkezelést függetlenül attól, hogy a hagyományos röntgenfelvételen láthatók-e oszteolitikus csontelváltozások. Egyéb elérhető biszfoszfonátok például a klodronát, Európában a mielóma csonttüneteinek kezelésére használt gyógyszer, a zoledronát, amelyet Amerikában és Európában is engedélyeztek a hiperkalcémia és a csontbetegség kezelésére. Jelenleg számos klinikai vizsgálat van folyamatban a mielómával kapcsolatos csontdestrukció megelőzésére szolgáló szerekekkel, például a denozumabbal, amely egy RANK ligand elleni monoklonális antitest, a BHQ880-al, amely egy anti-DKK1 monoklonális antitest, valamint a sotatercepttel (ACE-011-el), amely egy csontnövekedést serkentő fúziós protein.

A biszfoszfonátok használatával kapcsolatban több aggály is felmerült. Ezek közül kettő a vesekárosodás és az állcsontelhalás, amelyeket részletesen az IMF *Understanding Bisphosphonate Therapy* (A biszfoszfonátkezelés megértése) című publikációjában tárgyalnak. Szerencsére mindkét állapot relatíve ritka, azonban a megelőzés szempontjából kulcsfontosságú, hogy ezek a lehetőségek ismertek legyenek. A veseműködést szorosan monitorozni kell (különösen a szérum kreatininszintet minden adag beadása előtt), különösen a zoledronsav alkalmazása esetén. Ha a szérum kreatininszint 0,5–1,0 mg/dl-rel nő, akkor szükséges lehet a pamidronát vagy a zoledronsav

5. ábra A pamidronát hatásmechanizmusa



adagjának és/vagy adagolási sémájának módosítása. Zoledronsav esetén a legegyszerűbb módosítás az infúzió idejének megnyújtása 15 perc helyett 30–45 percre, ami csökkenti a vesekárosodás kockázatát.

Az amerikai fogorvosi akadémia (American Academy of Oral Medicine) a biszfoszfonátok okozta állcsontelhalás (ONJ) kezelésére vonatkozó állásfoglalása eredetileg a *The Journal of the American Dental Association* című folyóiratban jelent meg 2005 decemberében, majd többször módosították, legutóbb egy 2014-es *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update* (A gyógyszer okozta állcsontelhalás – Módosítás 2014) című állásfoglalásban. Az első ajánlás az állcsontelhalás rendszeres fogorvosi ellenőrzéssel történő megelőzése. Probléma esetén a beteget erősen ajánlott beutalni egy szakorvoshoz (pl. egy szájsebészhez). Konzultáció nélkül kerülendő bármilyen nagyobb kiterjedésű állcsonti műtét. A foghúzást is kerülni kell a szakemberrel történő teljeskörű konzultáció előtt. Fertőzés esetén antibiotikumkezelésre lehet szükség. Az elmúlt években az állcsontelhalás előfordulási gyakorisága drámaian csökkent a problémával kapcsolatos nagyobb tudatosságnak, valamint a biszfoszfonátkezelés megkezdése előtt és után a szájhygiénára fordított nagyobb figyelemnek köszönhetően.

Mindazonáltal a biszfoszfonátok tartós használatával kapcsolatban további aggályok merültek fel. Bár a combcsont atípusos (subtrochantericus) törései ritkák, vannak olyan adatok, amelyek összefüggést mutatnak ki a legalább öt éves biszfoszfonátkezelés és az ilyen típusú törések előfordulása között. 2010 októberében az FDA a combcsont subtrochantericus törését hozzáadta az összes biszfoszfonát készítmény betegájékoztatójának „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontjához. Két nemrégiben megjelent publikáció tárgyalja az orális biszfoszfonátkezelés és a nyelőcsőrák összefüggését. Azonos adatbázis alapján egy csoport (C.R. Cardwell és mts.) nem talált összefüggést, míg egy másik csoport (J.R. Green és mts.) fokozott kockázatról számolt be. Ezek az adatok további kivizsgálást igényelnek.

Az IMWG 2013-as ajánlásai kimondják, hogy teljes választ vagy nagyon jó részleges választ mutató betegek esetén a biszfoszfonátkezelés optimális időtartama nem egyértelmű, azt legalább 12 hónapon keresztül, legfeljebb 24 hónapig lehet alkalmazni, azt követően az orvos megítélése szerint. Aktív betegségben szenvedő betegek, akik nem mutattak választ vagy akiknél két év után fenyegető csontbetegség áll fenn, a biszfoszfonátkezelés csökkenthető, háromhavonta történő adagolásra. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) (R. Kyle et al. JCO 2007) által a biszfoszfonátok mielóma kezelésében játszott szerepére vonatkozóan kiadott legfrissebb irányelvek kétéves kezelést javasolnak, majd a választ mutató, illetve a stabil betegségben szenvedő betegek körében a biszfoszfonát felfüggesztését. A biszfoszfonátok folyamatos használatáról az orvosnak kell döntenie.

Antibiotikumok – A fertőzés a mielómás betegek körében gyakori és visszatérő probléma. A fertőzések

kezelésére alapos stratégia kidolgozására van szükség. Aktív fertőzés gyanúja esetén azonnal antibiotikumkezelést kell kezdeni. Rekurrens fertőzések esetén a preventív vagy profilaktikus antibiotikumhasználatra vonatkozó adatok ellentmondóak. Az ASH 2010. évi konferenciáján bemutatott összehasonlító vizsgálat (URCC/ECOG, D.H. Vesole és mts.) kimutatta, hogy „a profilaktikus antibiotikumhasználat nem csökkentette a súlyos fertőzések (> grade 3 és/vagy hospitalizáció) sem a kezelés első két hónapjában előforduló fertőzések előfordulási gyakoriságát.” E vizsgálat alapján a szerzők azt javasolják, hogy nem kell felírni antibiotikumot a kezelés első két hónapjában, hanem annak használatát esetről-esetre kell megítélni. A további profilaktikus antibiotikumhasználat fokozhatja a rezisztencia kialakulását, azonban csökkenheti a rekurrens fertőzések szövődményeinek kockázatát is. Akut és súlyos rekurrens fertőzések esetén indokolt lehet nagy dózisú gammaglobulinkezelés alkalmazása. A GM-CSF hatékony lehet a fehérvérsejtszám emelésében és a fertőzések szövődményeinek leküzdésében. A G-CSF vagy a GM-CSF alkalmazása hasznos lehet a csontvelő-transzplantációt vagy az őssejt-transzplantációt követő lábadozási fázisban. A G-CSF és a GM-CSF használható őssejtgyűjtéshez is.

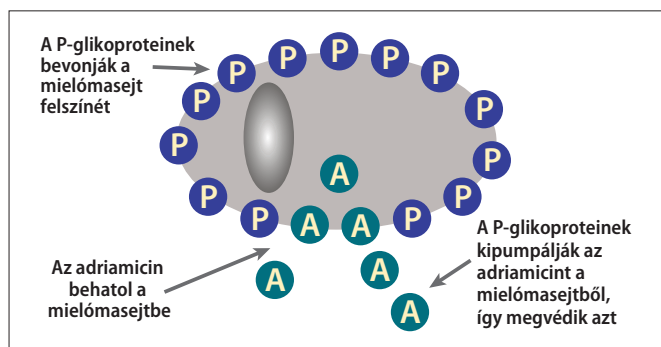
Antivirális készítmények – Néhány bortezomibbal vagy ixazomibbal kezelt mielómás betegpopulációban megfigyelték a herpes zoster (övsömör) fokozott előfordulási gyakoriságát (más daganatos betegségnél nem). **Ezért bortezomib és ixazomib kezelés esetén meg kell fontolni a profilaktikus antivirális kezelés alkalmazását. Míg a karfilzomib betegájékoztatójában az szerepel, hogy a klinikai vizsgálatokban csak a betegek 2%-ánál alakult ki övsömör, az az általános javaslat, hogy a karfilzomibkezelésben részesülő, és korábban herpes zoster fertőzésben szenvedő betegek kapjanak antivirális profilaxist. A mielómás betegek figyelmét fel kell hívni, hogy nem kaphatnak övsömör elleni vakcinát, mivel az élő vírust tartalmaz, ami jelentős kockázatot jelent a legyengült immunrendszerű betegekre nézve.**

A relabáló vagy refrakter mielóma kezelése

A patofiziológia részben tárgyaltak szerint mielóma esetén gyakori probléma az egy–három éves remissziót követő relapszus előfordulása. Bár a fenntartó kezelés hasznos lehet a kezdeti remissziós fázis meghosszabbításában, az elkerülhetetlenül bekövetkező relapszus re-indukciós kezelést igényel. Az alábbiakban egy általános stratégiát vázolunk a relapszus kezelésére.

Ha az első relapszus legalább hat hónap és legfeljebb egy év múlva következik be, akkor elsőként megfontolható az első kezelési séma ismételt alkalmazása. Az NCCN irányelvek kimondják, „ha a relapszus az első primer kezelés befejezése után több mint hat hónappal következik be, akkor a betegek kezelhetők ugyanazzal az elsődleges kezelési sémával.” A betegek körülbelül 50%-ánál fog bekövetkezni a második remisszió azonos

6. ábra Multi-Drug rezisztens (MDR) mielómasejt



kezelési séma ismételt alkalmazása mellett. Ez különösen azokra a betegekre igaz, akiknél a betegség az első indukciós kezelési kísérlettől számított több mint egy évig remisszióban van. Például ha egy beteg lenalidomid + kis dózisú dexametazon kezelést kapott, és ezt követően a mielóma két évig remisszióban volt, akkor ismét adható neki Rd kezelés. Ha a remisszió kevesebb, mint hat hónapig tartott, akkor általában valamilyen alternatív kezelésre van szükség. Ez a helyzet akkor is, ha a relapszus az eredeti indukciós kezelés második vagy harmadik alkalmazása után következik be. Ebben az esetben fontos megfontolni egy harmadik gyógyszer hozzáadását a kezelési sémához. (Lásd 6. ábra)

A **bortezomib** képezi a relapszus kezelésére alkalmazott kombinált terápiák alapját (VR, VRD, VCD stb.). 2014 augusztusában a II-es fázisú, nemzetközi RETRIEVE vizsgálat alapján a bortezomibot engedélyezték Amerikában olyan felnőtt mielómás betegek ismételt kezelésére, akik korábban jól reagáltak a bortezomib-kezelésre és a kezelés befejezése után még legalább 6 hónapig nem jelentkezett relapszus.

A **karfilzomib** hatásosságát a relapszus kezelésében önmagában és kombinációs kezelés alapjaként is vizsgálták klinikai vizsgálatok keretében. A KCyD, KRd, KTD és KCyTD kombinációs kezeléseknél biztonságosnak és hatásosnak

bizonyult. Az eredményeket az ASH 2012. évi konferenciáján mutatták be. A karfilzomib + lenalidomid + dexametazon és a lenalidomid + dexametazon a mielóma relapszus kezelésében mutatott hatásosságát összehasonlító ASPIRE vizsgálat eredményeit az ASH 2014. évi konferenciáján mutatták be. A vizsgálat alapján a KRd előnyösebbnek bizonyult, mint az RD. A karfilzomib + dexametazon és a bortezomib + dexametazon kezelés egy-három korábbi kezelésben részesülő mielómás betegek körében történő összehasonlítását vizsgáló ENDEAVOR vizsgálat eredményeit 2015 márciusában tették közzé, és kimutatták, hogy a karfilzomib + dexametazon karban a progressziómentes túlélés kétszerese volt a bortezomib + dexametazon karban mért túlélésnek (18,7 vs 9,4 hónap). A vizsgálat végső elemzésének, valamint a karfilzomibszal végzett folyamatban lévő vizsgálatoknak ki kell mutatni azt, hogy vajon a karfilzomib ENDEAVOR vizsgálatban alkalmazott – jóváhagyottnál nagyobb – dózisa, valamint a korábbi bortezomib-kezelésben részesülő betegek száma jelentősen befolyásolta-e az eredményeket vagy sem. Az I-es fázisú relabált/refrakter mielómában szenvedő betegek körében végzett, karfilzomib + pomalidomid + dexametazon hatásosságát értékelő vizsgálat eredményeit 2015 novemberében a *Blood* című folyóiratban publikálták. Az adatok alapján azt mutatták ki, hogy a kombinációt jól tolerálták a betegek és az nagymértékben aktív, a válaszarány 50%-os (részleges vagy jobb válasz) a nagymértékben előkezelt betegeknél.

A **pomalidomid** előnyös hatását szintén kimutatták több relabáló mielómában szenvedő betegek körében végzett kombinációs vizsgálatokkal (PD, PVD, PCyPred, BiAxinPD, PCyD, KPD). 2015 februárjában a *Blood* című folyóiratban biztató eredményeket publikáltak arra vonatkozóan, hogy a korán relabáló/refrakter mielómában szenvedő, nagy kockázatú 17p deléciót és/vagy t(4;14) transzlokációt mutató betegek körében a pomalidomid + kis dózisú dexametazon kombináció fokozta a progressziómentes és a teljes túlélést.

11. táblázat A kezelésre adott válasz monitorozásához szükséges tesztek

Vérvizsgálatok	• Rutin vérképvizsgálat • Vércémia panel • Májfunkciós tesztek • Mielómafehérje-mérések (szérum protein elektroforézis plusz kvantitatív immunoglobulin mérés) • Szabad szérum könnyűlánc assay (Freelite®)	• Nehéz/könnyűlánc assay (Hevylite®) • Szérum $\beta 2$ mikroglobulin • C-reaktív protein • Perifériás vér jelölési index (labelling index, LI) • Szérum eritropoetin szint
Vizelet	• Rutin vizeletvizsgálat • 24 órás vizeletgyűjtés az összfehérjeszint méréséhez, elektroforézis és immunoelektroforézis vizsgálatokhoz • 24 órás vizeletgyűjtés a kreatinin clearance vizsgálatához, ha a szérum kreatininszint emelkedett	
Csontvizsgálat	• Röntgenvizsgálat csontrendszer állapotának felméréséhez • MR/CT vizsgálat a speciális problémákhoz • Teljes test FDG/PET scan ha a betegség státusza nem egyértelmű • Csontdenzitásmérés (DEXA scan) a kiinduláskor és a biszfoszfonátok előnyös hatásainak értékeléséhez	
Csontvelő	• Aspiráció és biopszia diagnózis és időszakos monitorozás céljából • Speciális vizsgálatok a prognózis értékeléséhez, több lehetséges kariotípus és FISH eltérés (kromoszómaszám-eltérések, transzlokációk, deléciók – pl. FISH 13q-, t[4;14], 1q21 stb.) keresése	
Egyéb vizsgálatok (speciális körülmények esetén)	• Amiloidózis • Neuropátia • Vese- vagy fertőzőes szövődmények	

A 2015-ben engedélyezett panobinostat, daratumumab, ixazomib, és elotuzumab új lehetőségeket jelentenek a relabáló betegség kezelésében. A kezelés sorrendjének és kombinációjának meghatározása még várat magára. Az újonnan engedélyezett kezelések közül csak a **daratumumab** hatásos önmagában és csak ez alkalmazható monoterápiában már legalább három korábbi, proteaszóma inhibitor és immunmoduláns készítménnyel végzett kezelésben részesülő vagy már két alkalommal refrakter betegknél. A CASTOR (daratumumab + bortezomib + dexametazon legalább egy korábbi kezelésben részesült betegek körében végzett) és a POLLUX (daratumumab + lenalidomid + dexametazon relabált és refrakter mielómában szenvedő betegek körében végzett) vizsgálatok friss eredményei, valamint a daratumumabbal, különböző „betegséghelyzetekben” végzett folyamatban lévő vizsgálatok alapján kiszélesítették a daratumumab jóváhagyott indikációinak körét. A panobinostatot jóváhagyták a bortezomibbal és a dexametazonnal kombinálva olyan betegek kezelésére, akik legalább két korábbi bortezomib és egy immunmoduláns gyógyszer tartalmazó kezelési sémában részesültek; az ixazomibot és az elotuzumabot a lenalidomiddal és a dexametazonnal kombinálva hagyták jóvá, az elsőt már egy korábbi kezelésben részesülő, a másodikat egy-három korábbi kezelésben részesülő betegek számára. Az új gyógyszereket tartalmazó drága kombinációs kezelések költségeivel értékeivel kapcsolatos problémák, valamint a kezeléshez való hozzáférés még megoldásra vár.

Egyéb lehetőségek – Fontos szem előtt tartani, hogy a relabáló és a refrakter betegség kezelésére több különböző monoterápiás és kombinációs kezelési séma áll rendelkezésre. Az adott problémától függően különböző beavatkozási lehetőségek állnak rendelkezésre. Például, ha a relapszus egy vagy két csontlézió kialakulásával jár, akkor lehetséges, hogy a csontérintettség területének besugárzásával kielégítően megoldható a probléma. Általános relapszus esetén az önmagában alkalmazott dexametazon hasznos a betegség teljes kontrolljának eléréséhez. A dexametazon használata vonzó lehetőség, mert szájon át szedhető és nem okoz jelentős mellékhatásokat, mint a haj kihullása vagy a perifériás vérszámok csökkenése.

Egy másik lényeges pont, hogy a nagy dózisu kezelés és a transzplantáció után kialakuló relapszus sok esetben hasonló mintázatot követ, mint a standardabbnak számító megközelítések esetén. A csontvelő-transzplantáció utáni relapszust követően második és néha harmadik remisszió is elérhető. Az, hogy vajon a második nagy dózisu kezelés és transzplantáció-e a legmegfelelőbb stratégia néhány más megközelítéssel szemben, jelenleg még nem tisztázott, és erről kezelésről a beteg egyedi esete alapján kell döntenie.

Mivel továbbra is gyors ütemben folyik a mielóma kezelésére szolgáló szerek kifejlesztése, valamint a meglévő és új készítmények új kombinációinak vizsgálata, a mielóma relapszusának kezelésére opció lehet egy klinikai vizsgálat keretében végzett kezelés is.

12. táblázat A klinikai vizsgálatok fázisai

I	Korai tesztelés a dózis, a tolerancia és a betegeket érintő toxicitás meghatározására
II	További vizsgálatok a kezelés hatásosságának értékelésére a meghatározott dózisban és kezelési sémában
III	Az új kezelés korábbi kezelésekkal történő összehasonlítása annak meghatározása érdekében, hogy az új kezelés előnyösebb-e
IV	Általában az FDA jóváhagyását követően végzik a költséghatékonyág, az életminőségre gyakorolt hatás és egyéb összehasonlítások céljából

A mielóma kezelésében alapvető jelentőségű a szupportív kezelés teljes palettája. Az első diagnózis esetén számos sürgősségi beavatkozásra lehet szükség, például művesekezelésre, plazmacserére, műtetre és sugárkezelésre az idegeket, a gerincvelő vagy egyéb létfontosságú szerv nyomási tünetei miatt. A mielómás betegek kezdeti kezelésében a fájdalomcsillapítás elengedhetetlen. Ez a betegség kezdeti kontrolljának eléréséig nehézséget okozhat. A számos elérhető új gyógyszernek és stratégiának köszönhetően a mielómás betegek folyamatos súlyos fájdalma hatásosan csökkenthető, és ezeket a szereket minden körülmények között alkalmazni kell. A beteg és/vagy az orvos részéről ellenállás állhat fenn a fájdalom teljes megszüntetését illetően, az addikció miatti aggályok miatt. A fájdalom megszüntetése azonban mindig prioritást kell hogy élvezzen. Egy mozgást és fájdalmat csökkentő fűző vagy korzett segíthet a gerinc, illetve egyéb területek stabilizálásában. A közepes intenzitású testmozgás szintén fontos a csont erősségének és mobilitásának helyreállításában, valamint az általános fájdalomcsökkentésben is hasznos lehet.

Új és kísérleti fázisban lévő gyógyszerek

Klinikai vizsgálatok keretében számos új gyógyszer és kombinációs elérhető. A klinikai vizsgálatok fázisai a 12. táblázatban találhatók. Az immunterápia megjelenése új paradigmát jelent a daganatos betegségek kezelésében; a mielóma kezelésére szolgáló immuno-onkológiai szerek, köztük a monoklonális antitestek, a tumorsuppresszor gén stimulátorok, a CAR T-sejt kezelések, a manipulált dendritikus sejtek, az onkolitikus vírusterápiás és a checkpoint inhibitorok klinikai vizsgálatai jelenleg zajlanak. A betegeket biztatni kell, hogy orvosukkal ellenőriztessék le az új klinikai vizsgálatokban való részvételi lehetőségeket. Aggályok esetén az IMF elérhető emailban a TheIMF@myeloma.org emailcímen vagy a +1 800-452-2873, Kanadában és az USA-ban ingyenesen hívható számon vagy világszerte a +1 818-487-7455-ös számon. A *Myeloma Matrix 2.0: Smart Patients*, az IMF keresője, amelyben a mielóma kezelésére szolgáló, minden jelenleg klinikai vizsgálati stádiumban lévő gyógyszer megtalálható. A keresőt folyamatosan frissítik, és az IMF weboldalán a matrix.myeloma.org címen érhető el. Az új kezelések alapos összefoglalásai az ASH, az ASCO, az EHA és az IMWG IMF jelentésekben található. Ezek az összefoglalók elérhetők online a myeloma.org webcímen vagy az IMF telefonos ügyfélszolgálatán.

Ajánlott olvasmány

2017

- Cavo M, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017
- Flores-Montero J, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in myeloma. *Leukemia* 2017
- Musto P, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 2017

2016

- Chng WJ, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification. *Leukemia* 2016
- Dimopoulos M, et al. IMWG recommendations for the diagnosis and management of renal impairment. *JCO* 2016
- Kumar S, et al. IMWG consensus criteria for response and MRD assessment in myeloma. *Lancet* 2016
- Laubach J, et al. Management of relapsed myeloma: recommendations of the IMWG. *Leukemia* 2016
- Sonneveld P, et al. Treatment of myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the IMWG. *Blood* 2016

2015

- Dimopoulos M, et al. Role of MRI in management of patients with myeloma: a consensus statement. *JCO* 2015
- Palumbo A, et al. Geriatric assessment predicts survival toxicities in elderly myeloma: an IMWG report. *Blood* 2015
- Palumbo A, et al. Revised ISS for myeloma: a report from the IMWG. *JCO* 2015

2014

- Chng WJ, et al. IMWG consensus on risk stratification in myeloma. *Leukemia* 2014
- Ocio E, et al. New drugs and novel mechanisms of action in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia* 2014
- Palumbo A, et al. IMWG consensus: management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard ASCT. *JCO* 2014
- Rajkumar S, et al. IMWG updated criteria for the diagnosis of myeloma. *Lancet* 2014

2013

- Avet-Loiseau H, et al. Combining FISH data with ISS staging improves risk assessment in myeloma. *Leukemia* 2013
- Fernandez de Larrea C, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement by the IMWG. *Leukemia* 2013
- Ludwig H, et al. IMWG recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2013
- Tan D, et al. Management of myeloma in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet* 2013
- Terpos E, et al. IMWG recommendations for the treatment of myeloma-related bone disease. *JCO* 2013

2012

- Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in myeloma. *Blood* 2012

2011

- Becker P, et al. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in myeloma. *JCO* 2011
- Cavo M, et al. IMWG consensus approach to the treatment of myeloma patients who are candidates for ASCT. *Blood* 2011
- Johnson H, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with myeloma. *JCO* 2011
- Kumar S, et al. Risk of progression and survival in myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib. *Leukemia* 2011
- Richardson P, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in myeloma. *Leukemia* 2011

2010

- Broyl A, et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in newly diagnosed myeloma. *Lancet* 2010
- Kyle R, et al. MGUS and SMM: Risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010
- Lokhorst H, et al. IMWG consensus statement regarding the current status of allogeneic SCT for myeloma. *JCO* 2010
- Ludwig H, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with myeloma. *JCO* 2010
- Terpos E, et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in myeloma. *Leukemia* 2010

2009

- Durie B, et al. Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3b, TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease. *Leukemia* 2009
- Giralt S, et al. Stem cell collection and high-dose therapy for myeloma and the role of plerixafor. *Leukemia* 2009
- Kumar S, et al. Mobilization in myeloma revisited: Stem cell collection following initial therapy. *Blood* 2009

2008

- Dispenzieri A, et al. IMWG guidelines for serum free light chain analysis in myeloma. *Leukemia* 2008
- Hungria V, et al. Confirmation of utility of ISS and identification of a unique pattern of disease. *Haematologica* 2008
- Hussein M, et al. The role of vertebral augmentation in myeloma. *Leukemia* 2008
- Johnson H, et al. Genetic associations with thalidomide mediated VTEs. *Blood* 2008
- Ludwig H, et al. myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features. *Blood* 2008
- Palumbo A, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008
- Van Ness B, et al. Genomic variation in myeloma. *BMC Med* 2008

2007

- Durie B, et al. Use of bisphosphonates in myeloma. *Mayo* 2007

2006

- Durie B, et al. International uniform response criteria for MM. *Leukemia* 2006

10 STEPS TO BETTER CARE®

EGYEDÜLÁLLÓ SEGÉDESZKÖZ A DIAGNOSZTIKÁRA ÉS A KEZELÉSRE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓKHOZ

A mielóma multiplex diagnózisának egyik legijesztőbb aspektusa, hogy meg kell ismerni – és érteni – egy ismeretlen és meglehetősen bonyolult betegséget. A 10 Steps to Better Care® (10 lépés a jobb ellátásért) végigvezeti Önt a diagnózistól a hosszú távú túlélésig tartó úton:

1. Álsmerje meg, mivel áll szemben. Szerezze meg a pontos diagnózist.
2. Az alapvető vizsgálatok.
3. A kezdeti kezelési lehetőségek.
4. Ismerje meg a támogató kezelési lehetőségeket, valamint azok elérhetőségét.
5. Transzplantáció: szükség van rá?
6. A válasz értékelése: hatásos a kezelés?
7. Konszolidációs és/vagy fenntartó kezelés.
8. A mielóma követése: monitorozás rejtélyek nélkül.
9. Relapszus: változtatni kell a kezelésen?
10. Új klinikai vizsgálatok: hogyan találhat rájuk?

A betegség és a diagnózis jobb megértéséhez keresse fel a **10steps.myeloma.org** weboldalt, és haladjon végig a lépéseken ahhoz, hogy megismerje a legjobb vizsgálatokat, kezeléseket, szupportív kezeléseket és az aktuálisan elérhető klinikai vizsgálatokat.

Az International Myeloma Foundation (IMF) mindig arra bátorítja Önt, hogy minden egészségügyi problémát alaposan beszéljen meg orvosával. Az IMF segít Önnek és biztosítja a mielóma megértéséhez és a kezelés jobb vezetéséhez szükséges eszközöket. Látogasson el az IMF weboldalára a myeloma.org-ra vagy hívja az IMF Infovonalát a +1 818-487-7455-ös számon, ahol képzett tájékoztató szakembereinkkel megbeszélheti kérdéseit vagy aggályait. Az IMF mindig Ön mellett áll és segít.



INTERNATIONAL
MYELOMA
FOUNDATION

A MOHA jóváhagyásával



Honlap: **www.onkohemat.hu**

E-mail: **moha@onkohemat.hu**

Telefon: **+36 20 439 8645**



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefon:

+1 800-452-2873

(az USA-ból és Kanadából)

+1 818-487-7455

(a világ minden országából)

Fax: **+1 818-487-7454**

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org