

Az elérhető gyógyulás küszöbén: innovációk a myeloma multiplex kezelésében

Tóth Tünde dr.^{1,2} ■ Alizadeh Hussain dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai Intézet, Pécs

A myeloma multiplex diagnosztikája és kezelése terén jelentős előrelépések történtek az elmúlt évek során. Az immunmoduláns ágensek, a proteaszómagátlók és a nagy dózisu melfalánnal való kondicionálást követő autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció bevezetése lehetővé tette a mélyebb terápiás válasz és a hosszabb távú túlélés elérését. Ennek ellenére a szakirodalom továbbra is a betegség gyógyíthatatlanságát hangsúlyozza, mivel a remissziók és a relapsusok váltakozása továbbra is meghatározza a kórkép lefolyását. A myeloma multiplex esetében a definitív gyógyuláshoz elengedhetetlen a gyógyszer-rezisztencia leküzdése és a tartós válasz biztosítása. Ennek eléréséhez új terápiás stratégiák kidolgozására és érzékenyebb diagnosztikus eszköztárra van szükség. Közleményünk célja a jelenleg alkalmazott kezelési irányelvek áttekintése mellett az új diagnosztikus eljárások és a klinikai vizsgálatokban szereplő terápiás stratégiák összefoglalása, melyek javíthatják a betegek életminőségét és túlélési esélyeit. A modern diagnosztikus módszerek lehetővé teszik a betegség korai felismerését, a személyre szabott, biológiai alapú kezelések bevezetését és a válaszadaptált terápia alkalmazását. Továbbá az immunterápiás stratégiák korábbi kezelési vonalakba való beépülése a jövőben megkérdőjelezheti a betegség gyógyíthatatlanságáról kialakított elképzeléseket. Orv Hetil. 2024; 165(23): 891–899.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, immunterápia, diagnosztika

On the threshold of a possible cure: innovations in treating multiple myeloma

Significant advances have been made in the diagnosis and treatment of multiple myeloma in recent years. The introduction of immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors and autologous hematopoietic stem cell transplantation after high-dose melphalan conditioning have allowed for a more profound therapeutic response and longer-term survival. Despite this progress, the literature still emphasizes the incurability of the disease, since the alternation of remissions and relapses continues to determine the course of disease. In multiple myeloma, it is essential to overcome drug resistance and ensure durable response to achieve a definitive cure, therefore new therapeutic strategies and a more sensitive diagnostic tool are needed. In addition to reviewing current treatment guidelines, this publication aims to provide a summary of new diagnostic procedures and therapeutic strategies in clinical trials that can improve patients' quality of life and survival. Modern diagnostic methods enable early disease detection, personalized biologically-based treatments, and response-adapted therapy. Additionally, integrating immunotherapeutic strategies into earlier lines of treatment may challenge perceptions of the disease's incurability in the future.

Keywords: multiple myeloma, immunotherapy, diagnostics

Tóth T, Alizadeh H. [On the threshold of a possible cure: innovations in treating multiple myeloma]. Orv Hetil. 2024; 165(23): 891–899.

(Beérkezett: 2024. február 19.; elfogadva: 2024. március 28.)

Rövidítések

AL-amyloidosis = (light-chain amyloidosis) könnyűlánc-amyloidosis; ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció; ASH = (American Society of Hematology) Amerikai Hematológiai Társaság;

BCMA = (B cell maturation antigen) B-sejt érési antigén; CAR = (chimeric antigen receptor) kiméra antigénreceptor; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; cilt-a-cel = ciltacabtagene-autoleucel; CRBN = cereblon; CRS = (cytokine release syndrome) citokinfelszabadulási szindróma;

DCEP = dexametazon–ciklofoszfamid–etopozid–ciszplatin; DEXA-BEAM = dexametazon–karmusztin–etopozid–doxorubicin–melfalán; DNS = dezoxiribonukleinsav; EHA = (European Hematology Association) Európai Hematológiai Társaság; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Orvosi Onkológiai Társaság; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; ICANS = (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome) immuneffektorsejthez társult neurotoxicitás szindróma; ide-cel = idecabtagene–vicleucel; IL = interleukin; IMWG = (International Myeloma Working Group) Nemzetközi Myeloma Munkacsoport; MMAF = monometil-aurisztatin F; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képképzés; mSMART (Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy) = a myeloma multiplex és hozzá kapcsolódó betegségek rizikóadaptált kezelési megközelítését kidolgozó szakértői csoport; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Rák Egységsszervezet (Egyesült Államok); NK-sejtek = (natural killer) ölősejtek; PACE = ciszplatin–doxorubicin–ciklofoszfamid–etopozid; PET/CT = (positron-emission tomography/computer tomography) pozitron-emissziós tomográfiával kombinált számítógépes tomográfia; RVD = lenalidomid–bortezomib–dexametazon; VCD = bortezomib–ciklofoszfamid–dexametazon; VMP = bortezomib–melfalán–prednizolon; VTD = bortezomib–talidomid–dexametazon; XPO1 = exportin-1

A plazmasejtek monoklonális szaporulatával járó, mostanáig gyógyíthatatlannak tartott myeloma multiplex az összes malignus betegség 1,8%-át és a hematológiai kórképek 18%-át képezi [1]. A betegség a csontvelő specifikus fészkeiben nyugvó plazmasejtek genetikai változása révén alakul ki, amely az ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia és a parázsló myeloma stádiumokon keresztül vezet az aktív, kezelést igénylő tünetes myeloma multiplexhez. A parázsló myeloma multiplex jelen útmutatások szerint nem igényel kezelést, csak a beteg szoros utánkövetését. A betegség előrehaladtával a plazmasejtek függetleníthetik magukat a mikrokozonyzattól, és extramedullaris betegséget vagy plazmasejtes leukaemiát okozhatnak [2].

A diagnózis korábban a betegséggel kapcsolatos szervkárosodásokra alapult, azonban a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (IMWG) új biomarkerek meghatározásával lehetővé tette, hogy a betegség evolúciójába és progressziójába még a szervkárosodások kialakulása előtt beavatkozassunk [3]. A myeloma tünetei azonban a lassú progresszió miatt nem mindig nyilvánvalóak, így a betegség kezelése sok esetben csak előrehaladott állapotban kezdődhet meg. Differenciáldiagnosztikai szempontból a plazmasejtes dyscrasiákon (például Waldenström-macroglobulinaemia, renalis jelentőségű monoklonális gammopathia, AL-amyloidosis) kívül szóba jönnek olyan kórképek is, mint az osteopenia, osteoporosis, valamint más malignus tumorok áttétes csontfolyamatai, melyek tovább nehezítik a megfelelő diagnózis minél előbbi felállítását. A későbbiekben a rutin diagnosztikus módszereken túl (fehérjeelektroforézis, immunfixáció, szérumkőnyvízlánc-vizsgálat) a keringő M-protein kimutatására

alkalmazható érzékenyebb módszer lehet a tömegspektrometria és a folyadékromatográfia [4–6]. A proteomikai módszerek fejlődésével továbbá lehetővé válhat számos csontvelői mikrokozonyzetben fontos faktor vizsgálata is perifériás vérből [7]. Az extramedullaris betegség kimutatására kiváló eszköz a PET/CT és az MRI [5]. Az érzékenyebb, csontvelő vizsgálatára alkalmas diagnosztikus módszerek (újgenerációs szekvenálás, újgenerációs áramlási citometria) alkalmazása továbbá lehetővé teszi a mérhető reziduális betegség egyre mélyebb szintű vizsgálatát, ezáltal pedig a válaszadaptált terápia alkalmazását [6]. Mindezen vizsgálati módszerek együttes értékelése szükséges ahhoz, hogy korai kezelést és pontos prognosztikai becslést nyújthassunk a betegek számára.

Az évek során nemcsak a diagnosztika, hanem a terápiás modalitások (immunmodulánsok, proteaszómagát-lók, monoklonális antitestek, autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció [ASCT], kiméra antigénreceptor [CAR-] T-sejt-terápia, bispecifikus antitestek) terén is jelentős előrelépések történtek, mindez hosszabb és mélyebb választ, valamint kedvezőbb életminőséget eredményezett a páciensek számára. A kezelés tekintetében a betegség rendkívüli biológiai heterogenitása miatt számos hatóanyagot fejlesztettek ki, melyek terápiás támadáspontja sokrétű. A kórképre jellemző citogenetikai abnormalitások (például *IgH* géntranszlokációk, triszómiák, génmutációk [például *KRAS*, *NRAS*, *MAPK/ERK*, *TP53*]), epigenetikai módosulások (számos gén hipo- vagy hipermetilációja), valamint a megváltozott csontvelői mikrokozonyzet (például osteoclast-aktiváció, az angiogenezis fokozódása, immunszuppresszió) nemcsak a betegség kialakulásához, hanem az immunmechanizmusok károsodásához, terápiarezisztenciához és következetes progresszióhoz is vezet [2].

Az alkalmazott kezelést a betegséggel, valamint a beteggel és a kezeléssel összefüggő tényezők együttese kell, hogy meghatározza. Ezeket a tényezőket gondosan értékelve lehetőségünk nyílik egy személyre szabott kezelési terv kidolgozására, amely optimális egyensúlyt teremt a hatékonyság és betegbiztonság között, így a páciens számára a legkedvezőbb eredmények elérését teszi lehetővé. Ezek alapján egy fiatal, kielégítő állapotú beteg esetében az elsődleges cél a komplett remisszió, illetve a mérhető reziduális betegség negativitás elérése, míg egy rossz általános állapotú, idős páciens esetében a túlélést megfelelő életminőség megtartásával szeretnénk növelni. Az aktív onkohematológiai kezelést természetesen szupportív terápia teszi teljessé. Fontos a megfelelő fájdalomcsillapítás, infekció- és thrombosisprofilaxis, a patológiás törések kockázatának csökkentése, valamint a betegséggel járó egyéb tünetek kezelése [8–11].

A parázsló myeloma kezelése

A parázsló myeloma multiplex a várható kimenetel szempontjából ugyancsak heterogén kórkép. Az eddigiekben a standard ellátást a betegség szoros nyomon követése

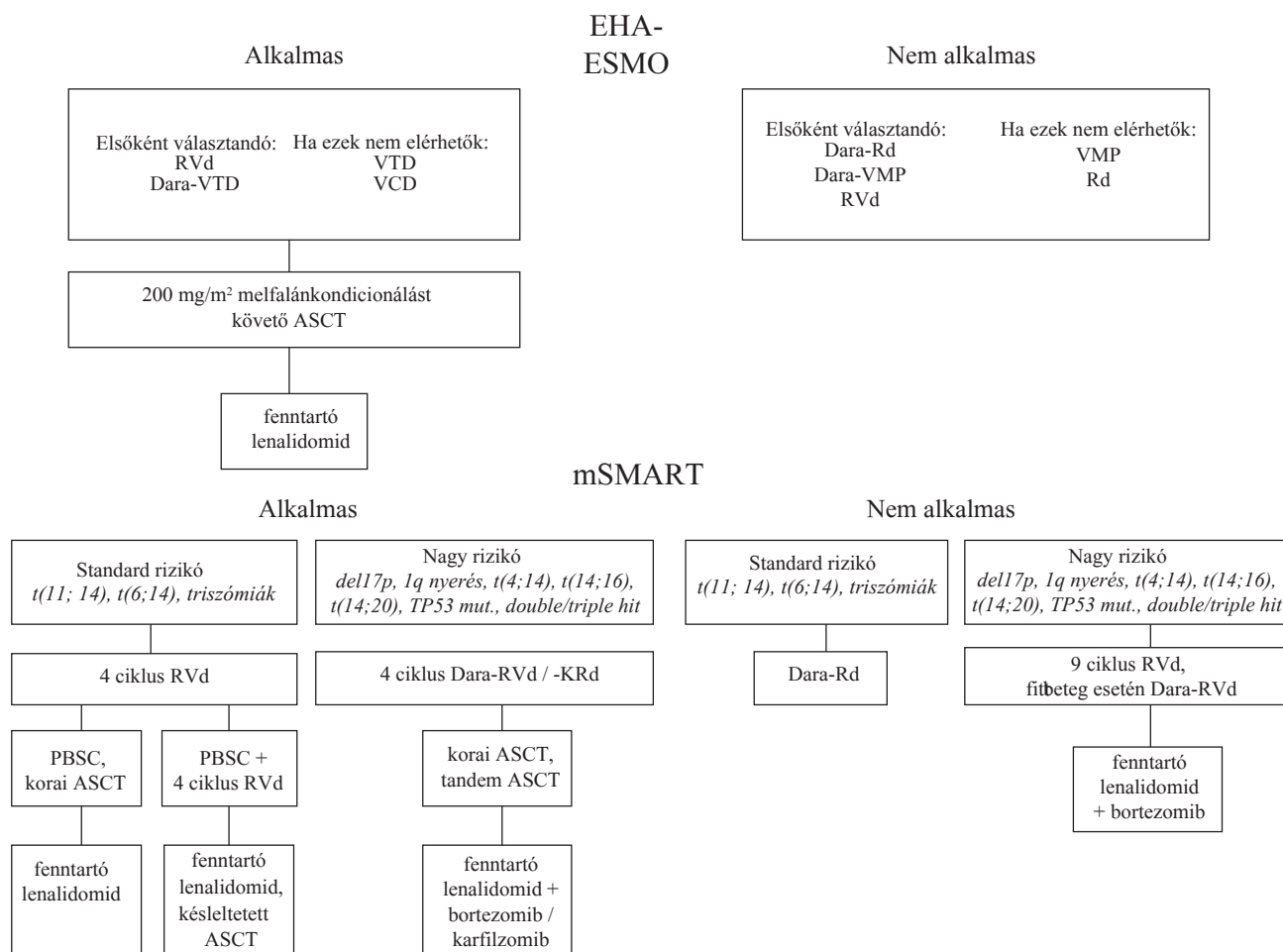
jelentette. Ugyanakkor a myeloma gyógyíthatatlanságáról szóló dogmák megkérdőjelezésének legelső lépése a definitív betegség korai felismerése és kezelése: ehhez szükség van azon betegek azonosítására, akik 2 éven belül 50%-os valószínűséggel aktív myeloma multiplexbe progrediálnak [12]. A legújabb biológiai vizsgálatok ugyanis kimutatták, hogy a nagy kockázatú parázsló myeloma multiplex és az aktív myeloma genetikai szempontból azonos betegség [13]. Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy ebben a betegcsoportban a korai lenalidomid–dexametazon-kezelés előnyös lehet, mely kombinálható elotuzumab, ixazomib vagy karfilzomib alkalmazásával. A lenalidomid–dexametazon-kombináció daratumumab vagy isatuximab hozzáadásával akár definitív gyógyulást jelenthet egyes parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegek számára. Fontolóra vehető tovább-

bá ASCT végzése [14–17]. Az előzetes eredmények ígéretesek, azonban a vizsgálati elemszámok még alacsonyak, így a hosszú távú következtetések levonása még várat magára.

Újonnan diagnosztizált myeloma kezelése

Kezelést indokló aktív myeloma esetén a legfontosabb tehát annak a kérdésnek az eldöntése, hogy a beteg alkalmas-e nagy dózisú melfalán alapú ASCT-re. Az Európai Hematológiai Társaság (EHA), az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO), az egyesült államokbeli Nemzeti Rák Egységsszervezet (NCCN) és az mSMART szakértői csoport legfrissebb első vonalbeli ajánlását az 1. ábra szemlélteti [18–20].

Alkalmas a beteg ASCT-re?



1. ábra

Az EHA-ESMO és mSMART első vonalbeli irányelvei a myeloma multiplex kezelését illetően [18–20]

ASCT = autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció; EHA = Európai Hematológiai Társaság; ESMO = Európai Orvosi Onkológiai Társaság; Dara-KRd = daratumumab–karfilzomib–lenalidomid–dexametazon; Dara-Rd = daratumumab–lenalidomid–dexametazon; Dara-RvD = daratumumab–lenalidomid–dexametazon; Dara-VMP = daratumumab–bortezomib–melfalán–prednizolon; Dara-VTD = daratumumab–bortezomib–talidomid–dexametazon; mSMART = a myeloma multiplex és a hozzá kapcsolódó betegségek rizikóadaptált kezelési megközelítését kidolgozó szakértői csoport; PBSC = perifériás őssejtek gyűjtése; Rd = lenalidomid–dexametazon; RvD = lenalidomid–bortezomib–dexametazon; VCD = bortezomib–ciklofoszfamid–dexametazon; VMP = bortezomib–melfalán–prednizolon; VTD = bortezomib–talidomid–dexametazon

Transzplantációra alkalmas beteg kezelése

Amennyiben a beteg nagy dózisú melfalán alapú ASCT-re alkalmas, az alapvető cél indukciós kezeléssel az elérhető legjobb terápiás válasz. A klinikai gyakorlat során kombinációs (triplet, kvadruplet) kezeléseket alkalmazunk; lehetőség szerint proteaszómainhibitor, immunmoduláns és szteroidot minden terápiás protokollnak kell tartalmaznia, mely szerek kiegészíthetők monoklonális antitestekkel. Az elsőként választandó kombinációs kezelés az RVd- (lenalidomid–bortezomib–dexametazon) protokoll vagy a VTD- (bortezomib–talidomid–dexametazon) terápia daratumumabbal való kiegészítése, ugyanis a jelenlegi ajánlásban szereplő kombinációk közül ezek növelik a leginkább a progressziómentes és a teljes túlélést. Ha ezek a kezelések nem érhetők el, alkalmazható továbbá VTD- vagy VCD- (bortezomib–ciklofoszfamid–dexametazon) kezelés, ugyanakkor e kombinációk esetében alacsonyabb válaszarány, rövidebb progressziómentes és teljes túlélés várható [18–22]. A klinikai vizsgálatok alapján a legígéretesebb túlélési eredményeket az RVd-protokoll CD38-ellenes monoklonális antitesttel (daratumumab, isatuximab) való kiegészítésével érhetjük el. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kvadruplet terápia a hematológiai toxicitás és az infekciók gyakoriságának növekedésével jár [23–25]. A transzplantációra alkalmas, újonnan diagnosztizált betegeknél tehát akkor lehet érdemes kvadruplet, nevezetesen RVd-terápia daratumumabbal való kiegészítése, amennyiben a citogenetikai rizikó szempontjából a beteg a nagy rizikójú csoportba sorolható [20]. Az mSMART szakértői csoport által megfogalmazott irányelvek már a citogenetikai rizikóra adaptáltan tartalmazzák az ajánlott kezeléseket [20].

Mivel az ASCT jobb progressziómentes túlélést eredményez, minden, alkalmasnak nyilvánított betegnél szükséges a perifériás őssejtek mobilizációja és gyűjtése 4–6 hónapon belül a diagnózist követően. A nagy rizikójú betegeknél, különösen azoknál, akiknél a FISH-vizsgálat *del17p* genetikai defektust igazolt, megfontolandó a tandem ASCT elvégzése, amely javíthatja a progressziómentes túlélést, bár az 5 éves teljes túlélésben nincs kimutatható különbség. A nagy dózisú melfalánnal való kondicionálást követő ASCT után további fenntartó lenalidomidterápiára is szükség van, mely rizikóadaptáltan kiegészíthető bortezomibbal, esetleg karfilzomibbal [18–22]. A jövőben elképzelhető, hogy a fenntartó lenalidomidterápiát daratumumab egészítheti majd ki, ugyanis klinikai vizsgálatok alapján a két szer kombinációja szignifikánsan tovább javította a túlélést [26].

Megemlítendő továbbá, hogy léteznek már klinikai vizsgálatok, amelyek a CAR-T-sejt- és a bispecifikus antitest-terápiákat első vonalbeli kezelésként vizsgálják [27, 28].

Transzplantációra nem alkalmas betegek kezelése

Idős, polimorbid, rossz általános állapotú, transzplantációra alkalmatlan beteg esetében is számos terápiás kombináció áll rendelkezésünkre a kezelést illetően. Adható lenalidomid–dexametazon (kiegészítve daratumumabbal, valamint ixazomibbal vagy ezek nélkül) és RVd. Ha lenalidomid valamilyen oknál fogva nem alkalmazható, megfontolandó a VMP (bortezomib–melfalán–prednizolon, kiegészítve daratumumabbal vagy a nélkül). A kisebb hematológiai toxicitás és őssejtkárosodást nem okozó hatása miatt szóba jön továbbá VCD- (bortezomib–ciklofoszfamid–dexametazon) protokollú kombináció. Általánosságban elmondható, hogy a legjobb opció a lenalidomid–dexametazon és daratumumab kombinációja, valamint nagy rizikójú betegség esetén az RVd-terápia daratumumabbal való kiegészítése [18–21].

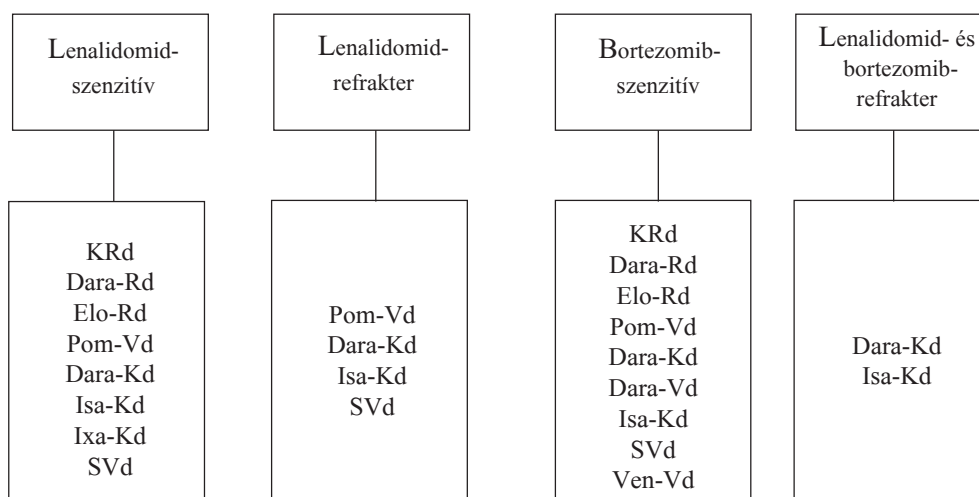
Kezelés relapsus, refrakteritás esetén

A sikeres indukciós kezelés ellenére a tumorsejtek által kialakított gyulladáshoz mikrokörnyezet fennmarad, teret adva a betegség további progressziójának [29]. A mutáns szubklónok kiszelektálódása ugyancsak relapsushoz vezethet. Az ideális terápiás válasz olyan kezelési megközelítéstől várható, amely egyszerre célozza a tumorsejtet és környezetét, azonban a hármas és négyes kombinációk korai alkalmazása multidrog-rezisztenciához vezethet [27].

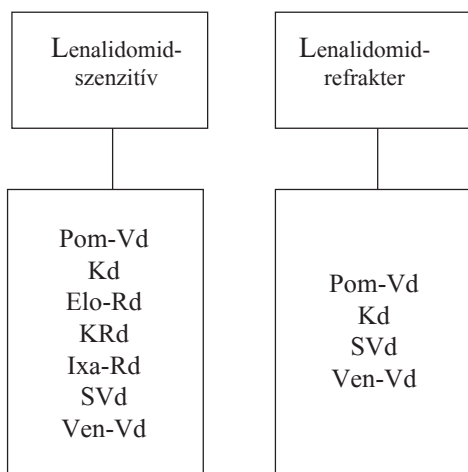
Az első relapsusban kulcsfontosságú a lenalidomidra való érzékenyítés. Ha a beteg nem refrakter lenalidomidra, akkor az ezzel az ágenssel kombinált triplet terápia jöhetnek szóba, mint például a lenalidomid–dexametazon-kombináció kiegészítve daratumumabbal vagy isatuximabbal, esetleg elotuzumabbal [18–20]. Refrakter betegség esetén ideális megközelítés lehet a daratumumab bortezomibbal és szteroiddal való kombinálása. Észszerű stratégia lehet alternatív immunmoduláns, például pomalidomid alkalmazása is (például pomalidomid–bortezomib–dexametazon, daratumumab–pomalidomid–dexametazon, elotuzumab–pomalidomid–dexametazon, isatuximab–pomalidomid–dexametazon). Azon betegek esetében, akik korábban nem részesültek anti-CD38-antitest-terápiában, a daratumumab, karfilzomib és dexametazon vagy az isatuximab, karfilzomib és dexametazon alkalmazása további lehetőségeket kínál. Ugyanakkor a daratumumab fokozatosan beépül az első vonalbeli terápiába, és az e kezelés alatt álló betegek esetében bekövetkező relapsus komoly kihívást jelent [27] (2. ábra).

A daratumumab- és lenalidomid alapú terápia alatt progressziót mutató betegeknél a proteaszómainhibitor alapú (bortezomib, karfilzomib) kombinált kezelések, a pomalidomid, valamint a ciklofoszfamid-alapú terápia is előnyösek lehetnek. Multirefrakter betegség esetén a további kezelési lehetőségek közé tartozik a belantamab

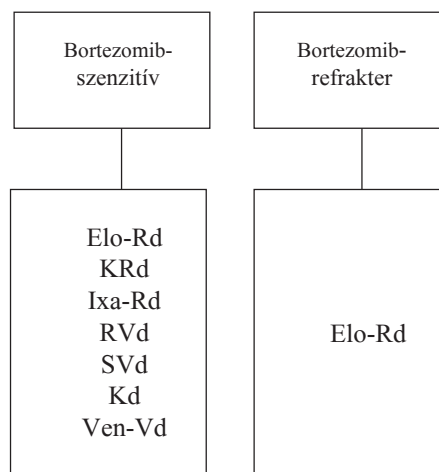
Másodvonal RVd után



Másodvonal Dara-Rd után



Másodvonal Dara-VMP/VTD után



2. ábra

Az EHA-ESMO irányelvei a myeloma másodvonalbeli kezelését illetően

Dara-Kd = daratumumab–karfilzomib–dexametazon; Dara-Rd = daratumumab–lenalidomid–dexametazon; Dara-Vd = daratumumab–bortezomib–dexametazon; EHA = Európai Hematológiai Társaság; Elo-Rd = elotuzumab–lenalidomid–dexametazon; ESMO = Európai Orvosi Onkológiai Társaság; Isa-Kd = isatuzimab–karfilzomib–dexametazon; Ixa-Kd = ixazomib–karfilzomib–dexametazon; Ixa-Rd = ixazomib–lenalidomid–dexametazon; Kd = karfilzomib–dexametazon; KRd = karfilzomib–lenalidomid–dexametazon; Pom-Vd = pomalidomid–bortezomib–dexametazon; RVd = lenalidomid–bortezomib–dexametazon; SVd = selinexor–bortezomib–dexametazon; Ven-Vd = venetoclax–bortezomib–dexametazon

mafoditin (BCMA [B-sejt-érési antigén] inhibitor konjugált citotoxikus microtubulus-inhibitor [MMAF]); a selinexor (szelektív XPO1-inhibitor), az iberdomid (immunmoduláns, rezisztenciáért felelős proteinek degradációját segíti elő), a selinexor–dexametazon, selinexor–bortezomib–dexametazon, iberdomid–dexametazon, valamint ezen új terápiás lehetőségek kombinációja daratumumabbal, amennyiben a betegség nem refrakter az antitestre [27] (3. ábra).

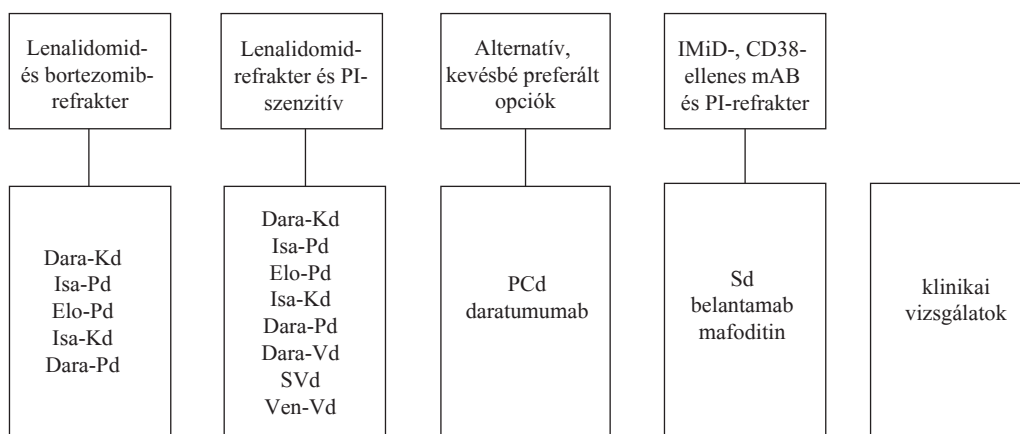
További túlélési előnyt jelenthet a 'salvage' ASCT alkalmazása, különösen azon betegek esetében, akik valamilyen oknál fogva nem részesültek 'frontline' ASCT-ben. Az IMWG azonban nem ajánlja a 'salvage' transzplantációt a 'frontline' ASCT-t követő 3 éven belüli progresszió esetén [18–21, 27].

Mivel a betegség progressziója nagyban összefügg a mikro környezeti változásokkal, további terápiás megközelítésként alkalmazhatunk angiogenezis-gátló szereket, inflammatorikus citokinek ellen célzott antitesteket (például IL6-ellenes tocilizumab) és a károsodott immunválasz helyreállítását segítő 'checkpoint' inhibitorokat (például nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) [30–32].

A multirefrakter, 'salvage' transzplantációt követően progrediáló pácienseket speciális sejterápiás központokba kell irányítani, ugyanis a CAR-T-sejt- és a bispecifikus antitestkezelések példátlan hatékonyságot mutattak ezen betegekben [12, 18–21, 27].

A CAR-T-sejt-terápia az immunterápia innovatív formája: genetikailag módosított T-sejteket használ fel, me-

Második és későbbi relapsusok esetén



3. ábra

Az EHA-ESMO ajánlásai második és későbbi relapsusok esetén

CD = differenciációs klaszter; Dara-Kd = daratumumab–karfilzomib–dexametazon; Dara-Pd = daratumumab–pomalidomid–dexametazon; Dara-Vd = daratumumab–bortezomib–dexametazon; EHA = Európai Hematológiai Társaság; Elo-Pd = elotuzumab–pomalidomid–dexametazon; ESMO = Európai Orvosi Onkológiai Társaság; IMiD = immunmoduláns; Isa-Kd = isatuzimab–karfilzomib–dexametazon; Isa-Pd = isatuzimab–pomalidomid–dexametazon; PCd = pomalidomid–ciklofoszfamid–dexametazon; PI = proteaszómainhibitor; Sd = selinexor–dexametazon; SVd = selinexor–bortezomib–dexametazon; Ven-Vd = venetoclax–bortezomib–dexametazon

lyeket a beteg perifériás véréből lymphocyttaferézissel nyernek. Ezek a módosított sejtek CAR-okkal rendelkeznek, melyek specifikusan felismerik és kötődnek a rosszindulatú sejtek felszíni antigénjeihez, például a BCMA-hoz (idecabtagene vicleucel [ide-cel], ciltacabtagene autoleucel [cilta-cel]) és a GPRC5D-hez (MCARH109). Ennek eredményeként képesek a sejtek kifejezteni antineoplasztikus aktivitásukat. Felépítésük két fő részből áll. Az extracelluláris rész egy olyan domént tartalmaz, amely a kívánt antigént veszi célba; az intracelluláris rész rögzíti a konstrukciót a T-sejt-membránban, és intracelluláris jelátviteli folyamatokat indít el. A második, harmadik és negyedik generációs CAR-konstrukciók további kostimulációs doméneket, génmódosításokat tartalmazhatnak, amelyek növelik a CAR-T-sejtek hatékonyságát és a sejtek hosszú távú jelenlétét. A betegek egy része azonban a CAR-T-sejt-terápiát követően is relabál [27]. A BCMA-marker gamma-szekretáz általi sejt felszínről történő elvesztése vagy downregulációja terápiarezisztenciához vezethet, így lehetőségünk van gamma-szekretáz-gátlóval kombinálni a sejt kultúrát. Az olyan CAR-T-sejt-fejlesztések, amelyek a CD138, CS1 és GPRC5D antigéneket célozzák, alternatívát nyújthatnak a BCMA-marker-negatív betegek számára, és a jövőben bispecifikus CAR-T-sejt-terápia kialakítására is lehetőséget adhatnak. Emellett vizsgálatok folynak az allo-CAR-T-sejt-terápiával kapcsolatban is [12].

A bispecifikus antitestek könnyebben alkalmazható, kész terápiát jelentenek, melyek előnyösek lehetnek a súlyosan előkezelt, gyorsan progrediáló betegek számára. Klinikai vizsgálatok alapján hatékony stratégiának tűnnek azoknál a pácienseknél, akik a CAR-T-sejt-terápia után relabálnak. Az ilyen típusú antitestek mind a daganatos sejteken, mind a citotoxikus immunhatású sejteken lévő célpontokhoz kötődnek. Az általuk kialakított immu-

nológiai szinapszis révén a T-sejtek aktiválódásához és a myelomasejtek elpusztításához vezetnek; a BCMA-t (teclistamab, elranatamab), a GPRC5D-t (talquetamab) és az FcRH5 antigént célozzák (cevastamab) a T-sejteken expresszáldó CD3-receptor mellett [12, 21, 27]. Preklinikai kutatások az NK-sejtek immunológiai célzását is vizsgálják mint potenciális új hatásmechanizmust [27]. Új, úgynevezett 2 + 1 bispecifikus antitestek az alnuktamab és a forimtamig. Ezek a bispecifikus antitestek további egy lehetséges kötőhellyel rendelkeznek, amely várhatóan tovább növelheti hatékonyságukat [27]. A bispecifikus antitestek kombinációja daratumumabbal a jövőben szintén elképzelhető terápiás mód lehet. Az anti-CD38- és a bispecifikus antitestek kombinációja azon az elképzelésen alapul, hogy az anti-CD38 monoklonális antitestek a szabályozó T-sejteket és a myeloid szuppresszor sejteket is célba veszik. Ezek a sejtek, bár a fiziológiás csontvelői mikro környezet részei, megvédhetik a plazmasejteket, és rezisztenciát indukálhatnak [27].

Ezen immunterápiák esetében mindenképp megemlítenő, hogy 70%-os valószínűséggel okoznak citokinfel szabadulási szindrómát (CRS) és neurotoxicitást (ICANS), azonban az intenzív terápiát igénylő CRS előfordulása elenyésző [12, 21, 27].

Jelenleg ezek a kezelések csak sokadik vonalban érhetőek el a betegek számára, azonban a későbbiekben korábbi terápiás vonalakba való áthelyezésük közelebbi lehet minket a myeloma definitív gyógyításához.

Az extramedullaris betegség kezelése

Az IMWG még nem alakított ki konszenzust az extramedullaris betegség esetében az indukciós és a további terápiás irányvonalakat illetően. Egyelőre kevés a prospektív vizsgálat, mely erre a betegcsoportra irányul. Az

indukció során, hasonlóan a nem extramedullaris betegek kezeléséhez, immunmoduláns és proteaszómainhibitor kell alkalmazni, mivel a kombináció mindkét csoport esetében hasonló progressziómentes túlélést eredményez. Az ASCT is javasolt e betegek körében, így a terápiás döntéseket a transzplantációra való alkalmasság határozza meg [27, 33].

A bortezomibalapú kezelések (például RVd), kiegészítve daratumumabbal vagy a nélkül, hatékony terápiát nyújtanak az extramedullaris betegségben szenvedő, transzplantációra alkalmas betegek számára. A nagy rizikójú, ASCT-re alkalmas betegeknél az agresszívabb kezeléseket (RVd- vagy karfilzomib–lenalidomid–dexame-tazon-terápia kiegészítve ciszplatin–doxorubicin–ciklofoszfamid–etopozid [PACE]-kombinációval) is érdemes fontolóra venni. Az indukciós terápiát követően szükséges e betegek ASCT-vel való konszolidálása. A transzplantációra nem alkalmas betegek esetében daratumumab, illetve antraciklin-alapú sémák ajánlatosak, például a VMP- vagy VCD-kombináció daratumumabbal való kiegészítése. E kezelések mellett a definitív terápia részeként szoliter plasmocytoma esetében a radioterápia is előnyös lehet, ugyanis kiváló lokális kontrollt biztosít. Az irradiáció egyes betegeknél akár önmagában, akár szisztémás terápia kiegészítéseként alkalmazható lehet (például teljes csontvelő-besugárzás) [34].

Intenzívebb kemoterápiás kezelések (PACE, dexame-tazon–ciklofoszfamid–etopozid–ciszplatin [DCEP], dexame-tazon–karmusztiin–etopozid–doxorubicin–melfalán [Dexa-BEAM]) főként relapsusban alkalmazhatók. A bortezomibon kívül más proteaszómainhibitorok (például karfilzomib, ixazomib), úgy tűnik, hogy csak részben vagy minimálisan előnyösek [27]. Az indukciós terápia mellett az immunmodulánsokat széles körben alkalmazzák relapsus esetén is. A pomalidomid és egyéb szerek (például bortezomib, ixazomib, daratumumab) dexame-tazonnal való kiegészítése hatékonyan bizonyult. A vizsgálatok szerint a talidomid extramedullaris betegség esetében nem jár további terápiás előnnyel [27].

Figyelembe kell venni továbbá, hogy az extramedullaris betegséget kialakító klonális plazmasejtek alacsonyabb expressziót mutatnak a CD38 sejtfelszíni antigén esetén, így a daratumumabnak e betegek körében limitált az hatékonysága, helyette előnyösebb az isatuximab alkalmazása [27].

További új terápiás lehetőség e betegek esetében a mezigdomid (ASH 2022), mely egy CRBN-E3-ligáz-modulátor; terápiarezisztenciáért felelős transzkripció faktorokat degradál, s dexame-tazonnal való kombinációja előnyös lehet extramedullaris betegségben. A jövőbeli további, jelenleg vizsgálat alatt álló terápiás lehetőségek közé tartozik az elotuzumab, a selinexor, a venetoclax (*IgH(11;14)* transzlokáció esetén), valamint a teclistamab és talquetamab kombinációi [27, 35].

A CAR-T-sejt- és a bispecifikus antitest-terápiák további ígéretes kezelési lehetőséget kínálnak az extrame-

dullaris betegséggel járó myeloma kezelésére. Klinikai vizsgálatok alapján az anti-BCMA CAR-T-sejt-terápia alkalmazása esetében az extramedullaris betegségben és a non-extramedullaris betegségben szenvedő betegek esetében a válaszreakcióban nincs különbség, azonban az előbbi betegcsoport hosszú távú túlélése rosszabb, valamint mellékhatások is gyakrabban jelentkeznek [36, 37]. A bispecifikus antitestek alkalmazása szintén előnyös lehet, azonban a CAR-T-sejt-terápiákhoz képest kisebb a várható túlélési válasz [38].

Az extramedullaris betegségben szenvedő betegek esetében külön kategóriát képvisel a központi idegrendszeri lokalizáció, mely egy igen ritka, különösen agresszív és a vér-agy gát miatt nehezen kezelhető alcsoportot képvisel. Az immunmoduláns (pomalidomid, talidomid) és proteaszómagátló (marizomib) szerek képesek átjutni a vér-agy gáton, így vélhetően megfelelő eredményességgel alkalmazhatók. A túlélés meghosszabbítására irányuló stratégia részeként ebben a betegcsoportban is hatékony lehet a sugárterápia és az intrathecalis kemoterápia szisztémás kezeléssel való kombinációja [27].

Az extramedullaris betegség továbbra is jelentős klinikai kihívás, a kezelési megközelítések terén még nem sikerült teljes konszenzusra jutni.

A válaszadaptált terápia

A terápiás fejlődés az elmúlt évtizedben lényegesen felgyorsult, azonban a diagnosztikai vizsgálatok terén még nem értünk el azonos ütemű előrehaladást. A betegség lefolyását továbbra is remissziók és relapsusok váltakozása jellemzi, így a betegség gyógyíthatósága egyelőre nem jelenthető ki. A standard terápiás válaszkritériumok a következők: progresszív betegség, stabil betegség, minimális válasz, parciális válasz, nagyon jó parciális válasz, komplett remisszió és szigorú komplett remisszió, valamint a remissziót követően kialakuló klinikai relapsus. A komplett remisszió után túlmenően mérhető reziduális betegség negatívnak tekintjük a betegséget abban az esetben, ha a csontvelő-aspirátumban nem találhatók kóros plazmasejtek, és a vizsgálati módszer legalább 10^{-5} -en érzékenységgel. Annak ellenére, hogy az IMWG különböző mérhető reziduális betegség kritériumokat is meghatároz, továbbra is szükség van a reziduális betegség mélyebb szinteken való vizsgálatára és e módszerek klinikumban való rutinszerű alkalmazására [39]. Jelenleg nincs általánosan elfogadott módszer a mérhető reziduális betegség meghatározására. Prospektív klinikai adatokból származó információk alapján a mérhető reziduális betegség negativitás elérése, különösen az újgenerációs szekvenálási technológia segítségével, prognosztikai szempontból kiemelkedő fontosságú mind az újonnan diagnosztizált, mind a relapsusban vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében. A PET/CT vagy a diffúziósúlyozott MRI kiváló eszközök a csontvelőn kívüli betegség azonosítására, ismert ugyanis, hogy a mérhető reziduális betegség negatív csontvelővel

rendelkező betegek 12%-a PET-pozitív. A képkeltő negativitás mérhető reziduális betegség negativitással kiegészülve erős pozitív prognosztikus marker, így már az IMWG ajánlásai között is szerepel [5, 12, 27].

A csontvelőmintavétel gyakran fájdalmas és megterhelő a betegek számára, ráadásul az eljárás nem is kockázatmentes. Ezért kiemelkedő fontosságú olyan diagnosztikus módszerek kifejlesztése, amelyek részben helyettesíthetik ezt a procedúrát. Az eddigi diagnosztikai módszerek, mint az immunfixáció, az elektroforézis és a szérumkönnyűlánc-vizsgálatok csak korlátozottan nyújtanak megoldást erre a problémára. A jövőben a tömegspektrometria alkalmazása új alternatívát kínál, klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a negatív esetek jelentős részében a csontvelői mérhető reziduális betegség is negatív. Emellett a keringő tumorsejtek és a keringő sejtmentes DNS vizsgálata további lehetőségeket nyújthat a betegség követésére [4, 5].

Összességében elmondhatjuk, hogy a nagy érzékenységgű diagnosztikus eszközök (újgenerációs áramlási citometria, újgenerációs szekvenálás, PET/CT, MRI, tömegspektrometria) jövőbeli alkalmazása lehetővé teheti a kezelés korai megkezdését és a válaszadaptált terápia bevezetését.

Gyógyítható-e a myeloma?

A myeloma multiplex kezelése során két fő kihívással szembesülünk. Először is, a betegség általában az idősebb, komorbiditásokkal terhelt, rosszabb általános állapotú populációt érinti, miközben a teljes gyógyulást inkább a fiatalabb, korán diagnosztizált és tünetmentes betegeknél várhatnánk. Ezért elengedhetetlen az érzékenyebb diagnosztikus eszközök alkalmazása és a kezelés mielőbbi megkezdése, valamint az immunterápiák előrébb kerülése a terápiás eszköztárban. Másodszor, a definitív gyógyulás betegség- és kezelésmenetséget jelent. Ez idáig folyamatos, fenntartó kezelésekre hagyatkozunk, egy bizonyos ponton túl a kezelésekre befejezésére kell törekednünk. Így a jövőben a fix időtartamú, mérhető reziduális betegséghez igazodó terápiákat célszerű előnyben részesítenünk.

Fontos hangsúlyozni továbbá, hogy a myeloma kezelése interdiszciplináris megközelítést igényel, amelyben a különböző területek szakértői (belgyógyászok, hematológusok, háziorvosok, onkológusok, reumatológusok, ortopédusok és radiológusok) szorosan együttműködnek. Csak e komplex megközelítéssel érhető el a betegség hatékony kezelése.

A jövőben a terápiás válaszok javítására, a gyógyszerrezisztencia leküzdésére és a személyre szabott, célzott terápiák kifejlesztésére érdemes további hangsúlyt fektetnünk. Reményeink szerint a folyamatos fejlődés a kezelések és a diagnosztika terén lehetővé teszi a betegek felgyógyulását.

Anyagi támogatás: A tanulmány az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-23-3-I-PTE-1852 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: T. T.: A szakirodalom áttekintése, a kézirat megírása. A. H.: A szakirodalom áttekintése, a kézirat javítása. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7–34.
- [2] Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 543–556.
- [3] Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e418–e423.
- [4] Murray DL. Bringing mass spectrometry into the care of patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2022; 115: 790–798.
- [5] Hillengass J, Martin T, Puig N, et al. Disease monitoring in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023; 23: 244–248.
- [6] Claveau JS, Murray DL, Dispenzieri A, et al. Value of bone marrow examination in determining response to therapy in patients with multiple myeloma in the context of mass spectrometry-based M-protein assessment. *Leukemia* 2023; 37: 1–4.
- [7] Tóth T, Alizadeh H, Polgár B, et al. Diagnostic and prognostic value of PACAP in multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 10801.
- [8] Korózs D, Jenőfi N, Szabó BG, et al. “When it rains, it pours” – *de novo* diagnosed multiple myeloma with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in severe COVID-19 complicated with cytokine storm. [„A baj nem jár egyedül” – *de novo* diagnosztizált myeloma multiplex invazív *Streptococcus pneumoniae* fertőzéssel citokinviárral szövődött COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 763–769. [Hungarian]
- [9] Frenzel L, Decaux O, Macro M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. *Thromb Res.* 2024; 233: 153–164.
- [10] Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 370–381.
- [11] Coluzzi F, Rolke R, Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: an update. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 2037.
- [12] Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. Moving toward a cure for myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022; 42: 1–12.
- [13] Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1126–1137.
- [14] Kumar SK, Abdallah AO, Badros AZ, et al. Aggressive smoldering curative approach evaluating novel therapies (ASCENT): a phase 2 trial of induction, consolidation and maintenance in subjects with high risk smoldering multiple myeloma (SMM): initial analysis of safety data. *Blood* 2020; 136(Suppl 1): 35–36.

- [15] Mateos MV, Martínez Lopez J, Rodríguez-Otero P, et al. Curative strategy (GEM-CESAR) for high-risk smoldering myeloma (SMM): carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KrD and maintenance with Rd. *Blood* 2021; 138(Suppl 1): 1829.
- [16] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104–2115.
- [17] Kazandjian D, Hill E, Dew A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by lenalidomide maintenance for prevention of symptomatic multiple myeloma in patients with high-risk smoldering myeloma: a phase 2 nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7: 1678–1685.
- [18] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemisphere* 2021; 5: e528. Erratum: *Hemisphere* 2021; 5(4): e567. Erratum: *Hemisphere* 2021; 5(12): e659.
- [19] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21: 1281–1301.
- [20] Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2022; 97(Suppl 1): 3–25.
- [21] Rafee A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist* 2024; 29: 200–212.
- [22] Kiss S, Gede N, Soós A, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 168: 103504.
- [23] Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) versus VRd alone in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): primary results of the perseus trial. *Blood* 2023; 142(Suppl 2): LBA-1.
- [24] Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, et al. Results of the phase III randomized Iskia Trial: isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone as pre-transplant induction and post-transplant consolidation in newly diagnosed multiple myeloma patients. Presented at: 65th ASH Annual Meeting and Exposition, December 9–12, 2023, San Diego, CA. *Blood* 2023; 142(Suppl 1): 4.
- [25] Kiss Sz, Gede N, Hegyi P, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2021; 11: 21916.
- [26] Dunavin NC, Wei L, Elder P, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1658–1664.
- [27] Fazio M, Del Fabro V, Parrinello NL, et al. Multiple myeloma in 2023 ways: from trials to real life. *Curr Oncol*. 2023; 30: 9710–9733.
- [28] Du J, Fu W, Lu J, et al. Phase I open-label single-arm study of BCMA/CD19 dual-targeting FasT CAR-T cells (GC012F) as first-line therapy for transplant-eligible newly diagnosed high-risk multiple myeloma. *Blood* 2022; 140(Suppl): 889–890.
- [29] de Jong MM, Kellermayer Z, Papazian N, et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nat Immunol*. 2021; 22: 769–780.
- [30] Bilgihan MT, Eryigit AN, Ciftciler R. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024; 24: 23–31.
- [31] Saltarella I, Altamura C, Campanale C, et al. Anti-angiogenic activity of drugs in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1990.
- [32] Bouchlarhem A, Es-Saad O, Haddar L, et al. Special case of a patient in the blast phase of chronic myeloid leukemia successfully treated with tocilizumab during critical SARS-CoV-2 infection. *J Int Med Res*. 2022; 50: 3000605221082875.
- [33] Montefusco V, Gay F, Spada S, et al. Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs. *Haematologica* 2020; 105: 193–200.
- [34] Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation therapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101: 794–808. Erratum: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 102: 1602.
- [35] Szita VR, Wiedemann Á, Syoreni S, et al. Venetoclax-based salvage in multiple myeloma with (11;14) translocation after sub-optimal response to first-line therapy. [Venetoclaxalapú mentőkezelés (11;14)-transzlokációs myeloma multiplexben az első vonalbeli kezelésre adott nem megfelelő válasz esetén.] *Orv Hetil*. 2023; 164: 894–899. [Hungarian]
- [36] Deng H, Liu M, Yuan T, et al. Efficacy of humanized anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with and without extramedullary disease. *Front Immunol*. 2021; 12: 720571.
- [37] Li W, Liu M, Yuan T, et al. Efficacy and follow-up of humanized anti-BCMA CAR-T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary-extraosseous, extramedullary-bone related, and without extramedullary disease. *Hematol Oncol*. 2022; 40: 223–232.
- [38] Zanwar S, Ho M, Lin Y, et al. Natural history, predictors of development of extramedullary disease, and treatment outcomes for patients with extramedullary multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2023; 98: 1540–1549.
- [39] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016; 17: e328–e346.

(Alizadeh Hussain dr.,
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624
e-mail: alizadeh.hussain@pte.hu)