

ale nežádoucí příhody, preference pacienta či jiné nebo neznámé důvody. Pro velkou část pacientů, u nichž dojde k relapsu MM, tedy může být lenalidomid přínosem v další linii.

Víme, že u větší části pacientů s diagnostikovaným MM není ASCT vhodná. Jak opět ukázala data ze studie Myeloma XI, z 928 pacientů léčených cyklofosfamidem, lenalidomidem a dexametasonem v indukční terapii s fixní délkou 6 cyklů vysadilo léčbu bez dosažení maximální odpovědi a bez refrakterity téměř 31 % pacientů (12,7 % pacientů z důvodu nepřijatelné toxicity a 17,9 % z rozhodnutí lékaře nebo pacienta). Průměrný počet dokončených cyklů byl 5,2 (4). Značná část pacientů tedy vysadila terapii s lenalidomidem předčasně.

Pacienty s MM po předchozí expozici lenalidomidu, u nichž je k této léčbě zachována citlivost, lze rozdělit do 4 skupin. Nejpočetnější skupinou jsou pacienti, kteří nebyli lenalidomidem léčeni až do progresie onemocnění. Druhou skupinu, která se s rozšiřujícími se možnostmi záchranné léčby stále rozrůstá, tvoří pacienti, kteří žádají přerušeni léčby, aniž by došlo k progresi onemocnění nebo nežádoucím příhodám. Do třetí skupiny můžeme zařadit pacienty, u nichž je změněn režim v 1. linii léčby z důvodu nežádoucích příhod vyvolaných jiným přípravkem, např. periferní neuropatie v důsledku podávání bortezomibu. Poslední skupinu tvoří nemocní s indolentním relapsem, tj. s biochemickým relapsem při udržovací léčbě velmi nízkými dávkami lenalidomidu.

Přístup k léčbě relabujícího MM

Podle kritérií Mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG) je u pacientů definována refrakterita na lenalidomid, pokud u nich během léčby režimem obsahujícím lenalidomid nedojde k odpovědi na léčbu, nebo dojde k progresi MM do 60 dnů od posledního podání lenalidomidu (6). Pacienty s relabujícím/refrakterním MM (RRMM) lze rozdělit do 3 kategorií: 1) s primární refrakteritou (u nichž nikdy nedošlo ani k částečné odpovědi na léčbu), 2) s relapsem a refrakteritou (u nichž bylo dosaženo alespoň minimální odpovědi, ale následně došlo ke ztrátě odpovědi na záchrannou terapii nebo k progresi do 60 dnů od poslední léčby) a 3) s relapsem ale bez primární refrakterity (5).

Volba terapie u pacientů s RRMM v podmínkách reálné praxe vychází z parametrů, které lze rozdělit do 4 aspektů. Aspekt týkající se pacienta zahrnuje jeho věk, křehkost, komorbiditu, výkonnostní stav, preference, rezervu kostní dřeně a orgánové funkce. Aspekt onemocnění zahrnuje délku předchozí remise, výskyt symptomů, agresivní/indolentní charakter a cytogenetické riziko. Dále aspekt terapie, tj. odpověď na předchozí léčbu, její toxicitu, prodělanou ASCT, čas od předchozí léčby a dostupnost klinických studií, a v neposlední řadě také aspekt dostupnosti léčby pro RRMM, jako je úhrada ze zdravotního pojištění, zaměstnání pacienta, dostupnost zdravotnického zařízení a systém podpory (7–10).

Je třeba si uvědomit, že u MM existují různé geneticky odlišné subklony nádorových buněk. Již v době diagnózy je přítomno více subklonů. Navíc vlivem selektivních tlaků v mikroprostředí nádoru a vlivem terapie dochází k jejich vývoji a změnám (11, 12). Vývoj může být relativně stabilní se stejným dominantním subklonem v době relapsu, nebo mohou převážet subklony s lineárně vzniklými mutacemi, popř. mohou převážet geneticky zcela odlišné subklony (10). Klonální evoluce může tedy vést k progresi onemocnění a rezistenci na léčbu (13).

Při volbě terapie RRMM je dnes důležitou otázkou, zda změnit třídu léčiva nebo pokračovat v dosavadní terapii. Preferovanou možností ve 2. linii léčby je často změna třídy léku při využití kombinovaného terapeutického přístupu anebo změna přípravku na lék 2./3. generace ze stejné třídy léčiv (např. změna lenalidomidu na pomalidomid). Opakování léčby stejným přípravkem lze zvážit, pokud jeho předchozí podávání vedlo ke klinicky významné odpovědi bez nepřijatelné toxicity. U pacientů dříve léčených režimy VRd nebo DRd jsou doporučeny režimy založené na lenalidomidu včetně NRd, pokud jsou stále na tuto léčbu senzitivní (14, 15). Onemocnění se z důvodu vzniku nových klonů nádorových buněk může dokonce stát citlivým na léky, na které iniciálně vykazovalo refrakteritu (16). Lenalidomid dnes můžeme u RRMM podávat v různých kombinacích a doporučení ESMO z roku 2021 jasně uvádějí, že ve 2. linii léčby MM jsou režimy s lenalidomidem vhodnou terapeutickou strategií u pacientů se senzitivitou na lenalidomid (17).

Data z reálné praxe potvrzují dosažení hluboké a přetrvávající odpovědi při opakované léčbě lenalidomidem. Retrospektivní studie provedená v podmínkách reálné praxe v jediném centru hodnotila opakovanou léčbu lenalidomidem v nových terapeutických tripletech u 64 pacientů s RRMM, u nichž došlo k progresi při udržovací léčbě lenalidomidem po ASCT. Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo zejm. u pacientů s indolentním onemocněním, kteří dosáhli po ASCT při udržovací léčbě lenalidomidem PFS ≥ 3 roky. Dvouleté PFS při 2. linii léčby u nich dosáhlo 75 % (18). Zvýšení odpovědi na léčbu při přidání 3. léku k lenalidomidu a dexametasonu může být dáno buď účinností tohoto 3. léku nebo také synergickým působením lenalidomidu a těchto nových přípravků.

Nové léky přidané k lenalidomidu + dexametasonu v léčbě RRMM u pacientů s předchozí expozicí lenalidomidu

Výsledky kontrolovaných studií

Pacienty s předchozí expozicí lenalidomidu zahrnovala i studie Tourmaline-MM1 (19, 20). Jednalo se o dvojité zaslepenou placebo kontrolovanou studii fáze III, která hodnotila režim NRd v porovnání s placebem + Rd u 722 pacientů s RRMM. V každé terapeutické skupině bylo 12 % pacientů s předchozí expozicí lenalidomidu bez refrakterity na lenalidomid. U podskupiny pacientů bez předchozí expozice lenalidomidu dosáhl medián PFS 20,6 měsíce s trojkombinací NRd v porovnání s 13,9 měsíce u podskupiny s placebem + Rd (HR = 0,766, 95% CI 0,596–0,985). V podskupině s předchozí expozicí lenalidomidu nebyl při léčbě režimem NRd medián PFS dosažen a při podávání placeba + Rd činil 17,5 měsíce (HR = 0,582, 95% CI 0,275–1,234). I při malém počtu pacientů, který byl zřejmě důvodem statisticky nevýznamného rozdílu u podskupiny s předchozí expozicí lenalidomidu, je patrný přínos přidání ixazomibu k Rd bez ohledu na předchozí léčbu lenalidomidem (Tab. 1). Režim NRd nebyl spojen s výrazně vyšší toxicitou než placebo + Rd. Výskyt nežádoucích příhod, nežádoucích příhod stupně ≥ 3 , závažných nežádoucích příhod, či nežádoucích příhod