

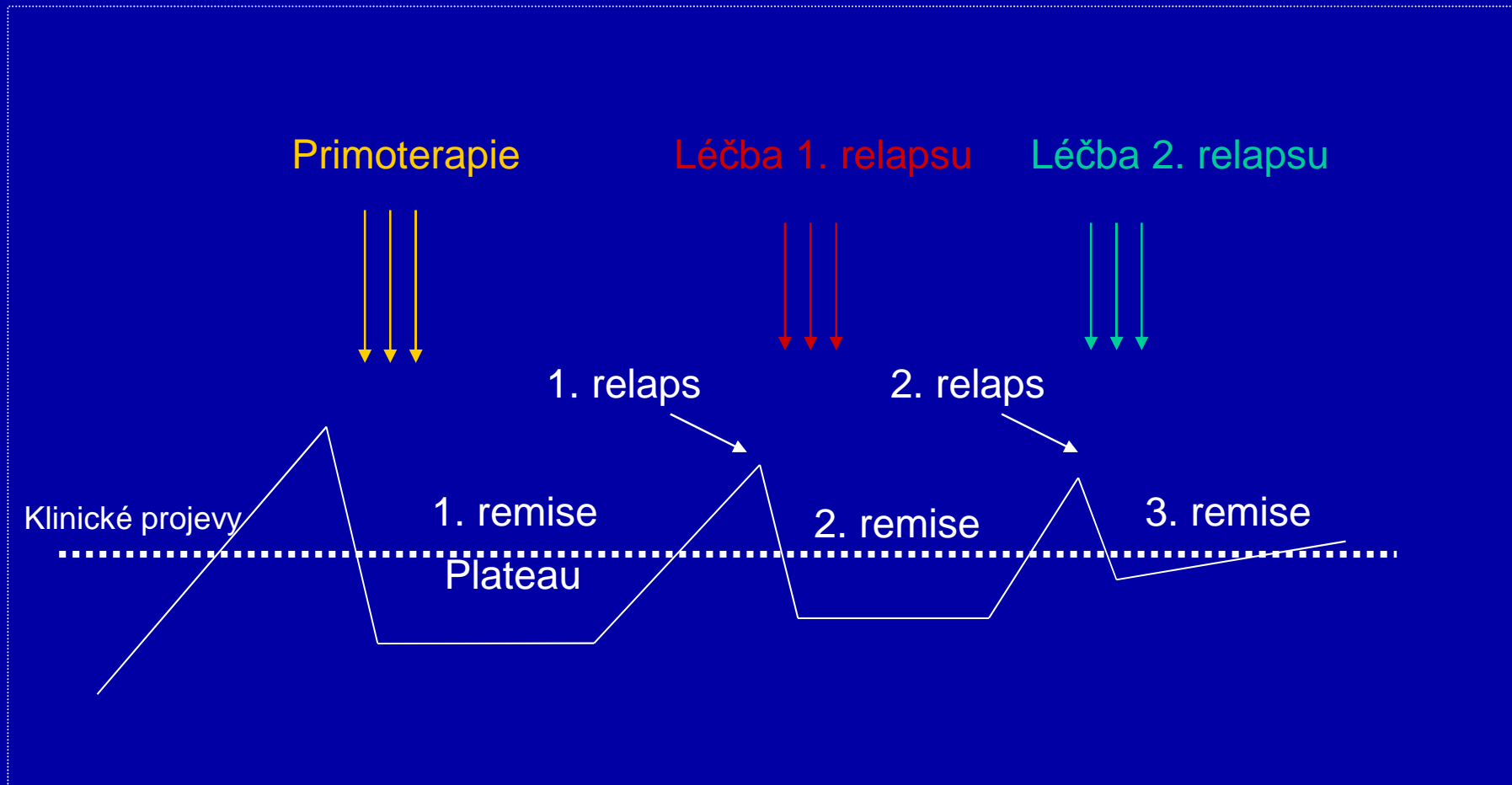
# Myelom

## Možnosti léčby relapsu

MUDr. Jan Straub

Pacientský seminář  
3.6. 2013 Praha

# Průběh onemocnění v závislosti na léčbě



# Hodnocení léčebné odpovědi

- Hladina paraproteinu v séru ( moči )
- Hladina volných lehkých řetězců v séru
- Ústup orgánového postižení
  - kostní léze
  - ledvinné funkce
- Ústup extramedulárního postižení
- Zhodnocení nežádoucích účinků léčby a komplikací

# Hodnocení léčebné odpovědi

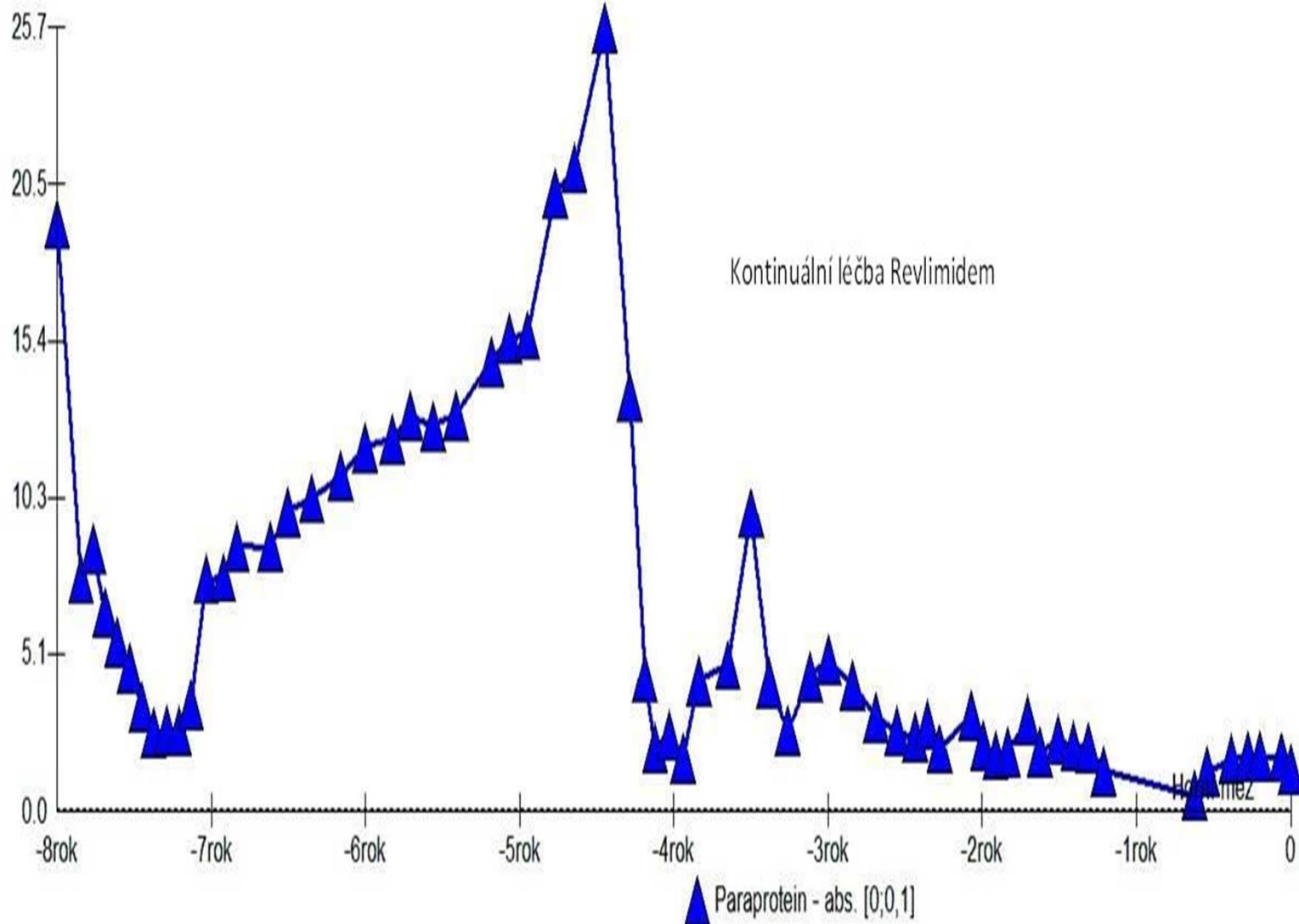
- Cílem léčby je dosažení kompletní remise **CR**
  - vymizení paraproteinu v séru i moči, normalizace nálezu v kostní dřeni, bez progresu ve skeletu
  - + negativní FLC v séru - **sCR** (stringent)
  - + normalizace ve FACS z kostní dřeně- **iCR** (imunofenotypová)
- **VGPR** - trvá přítomnost paraproteinu v množství do 10% vstupní hodnoty
- **PR** – paraprotein 10 – 50%
- **MR** – paraprotein 50 - 75%
- **SD** - paraprotein 75 – 125 %
- **Progrese** – vzestup paraproteinu nad 125 %

# Relaps / Progrese onemocnění

- **Progrese** – vzestup paraproteinu ev. kostních projevů, extramedulárních projevů.... během léčby
- **Relaps** onemocnění  
Návrat nemoci po předchozím ukončení léčby s dosažením léčebné odpovědi

# Typy relapsů

- Asymptomatický / Symptomatický relaps
- Časný relaps – do 1 roku od ukončení léčby
- Pozdní relaps – možný i po 5 - 10 letech
- Indolentní relaps
- Agresivní relaps



# Kdy začít léčit relaps?

- Základní kritérium – symptomatický relaps
- Progrese anemizace, kostních změn, zhoršení renálních funkcí ( poškození ledvin), viskozity krve...
- Hladina paraproteinu není jediným kritériem!
- U x-tého relapsu nutné zvažovat předchozí „agresivitu relapsu“



# Zásady volby typu léčby relapsu

- Typ předchozí léčby, počet relapsů
- Dosažená léčebná odpověď předchozí léčbou, tolerance léčby, komplikace léčby !!!
- Délka předchozí remise (časný, pozdní relaps)
- Agresivita relapsu (postižení ledvin, skeletu...)
- Věk + celkový stav nemocného (komorbidita – další nemoci)

# Zásady volby typu léčby relapsu

- Volba nemocného + jeho možnosti
  - domácí prostředí, plány, možnost dojíždění na kontroly, finanční možnosti, psychický stav...
- Kurativní x paliativní x symptomatická léčba
- Standardní léčba
- Studiová léčba
- Alternativní léčba

# Požadavky na léčbu v 21. století

- Účinnost
- Bezpečnost – akutní a pozdní toxicita

## DOLOŽENÁ KONTROLOVANOU STUDIÍ

- Dostupnost
- Možnost použití v rámci udržovací léčby
- Možnost další léčebné modality

Existuje takový lék?

Ne !

Ale mnohé léky se našim  
požadavkům blíží

# Léčba relapsu

- klasické chemoterapeutické postupy
- nové necytostatické léky
- autologní transplantace
- alogenní transplantace
- další léčebné postupy
  - ozáření
  - operace
  - podpůrná terapie

# Necytostatické preparáty

- Thalidomid (Myrin)
  - Lenalidomid (Revlimid)
  - Bortezomib (Velcade) - inhibitor proteazomu
- } **IMiDs**  
imunomodulační léky

# Thalidomid



- \* přímý protinádorový efekt
- \* antiangiogenní + imunomodulační efekt
- \* lehce sedativní účinek
- \* tablety – možno podávat p.o.



- teratogenní účinky (deformity...),
- neuropatie, zácpa, únava, trombóza.

# Bortezomib (VELCADE) amp.



- \* cílená protinádorová léčba,
- \* výrazně účinný, zejména u nemocných s nedostatečností funkce ledvin,
- \* aplikace i.v., **dnes i s.c.** ( podkožně)  
1 – 2 x týdně, není trombogenní



- průjem, únava, neuropatie,
- myelosupresivní účinek – zejména trombocytopenie



# Lenalidomid (REVLIMID) tbl.



- \* antiangiogenní + imunomodulační efekt
- \* cílená protinádorová léčba, výrazně účinný,
- \* možnost dlouhodobé udržovací léčby,
- \* tbl forma, dnes v několika silách
- \* nenavozuje neuropatii



- zácpa, únava, teratogenní účinky, trombóza,
- myelosuprese – zejména neutropenie

# Kombinované režimy

- Monoterapie se dnes prakticky nepoužívá
- Kombinační režimy – téměř vždy s kortikoidy  
( Prednison x Dexamethazon)
- Další léky do kombinací:  
Alkeran, Cyklofosfamid, Doxorubicin, Cisplatina...  
( CTD, CVD, VMP, PAD, CRD .....)
- Možnost vzájemně kombinovat i nové léky – např.  
thalidomid s bortezomibem či lenalidomidem  
ve studiích kombinace i bortezomib s lenalidomidem

# Transplantace periferních kmenových buněk

- V rámci léčby relapsu u myelomů možno využít vysokodávkované chemoterapie s podporou **autologní** transplantace periferních kmenových buněk. Jedná se o druhou auto-SCT.
- První autologní transplantace u pacientů do 65 let je považována za standardní léčbu.
- Ve velice omezených indikacích možno zvážit **alogenní** transplantaci ( od jiného dárce – příbuzný či nepříbuzný)

# Další léčebné možnosti

Experimentální léky

Používané v rámci klinických studií

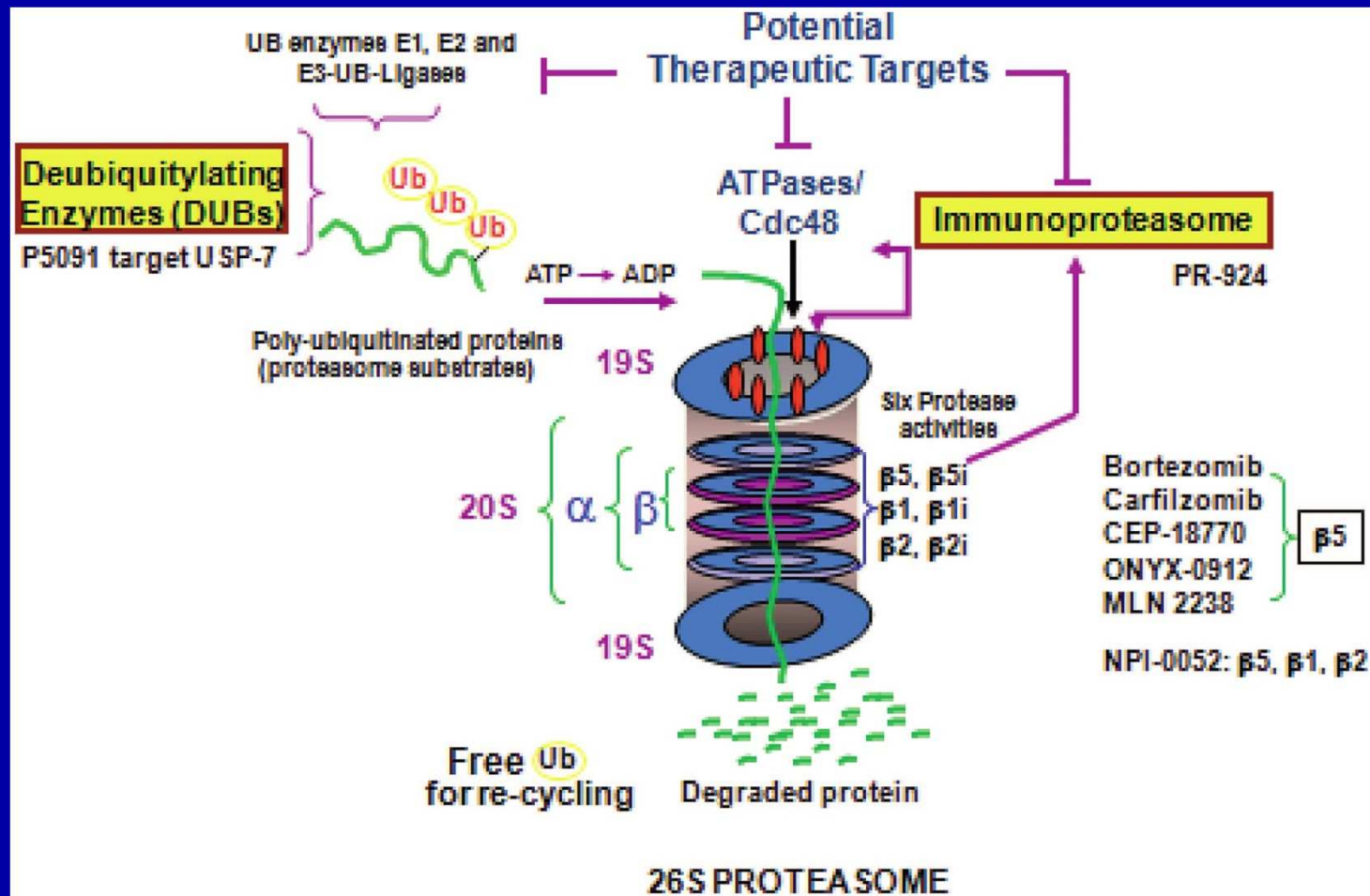
## Možnosti studiové léčby v relapsu

- **IMiDs.:** pomalidomid - chemicky příbuzný thalidomidu, lenalidomidu, není zkřížená rezistence
- **Proteazomové inhibitory:** MLN – p.o. příbuzný bortezomibu, carfilzomib, chemicky příbuzný bortezomibu, není neurotoxický
- **Monoklonální protilátky:** elotuzumab – anti CS1 – znak na povrchu myelomových buněk, siltuximab anti IL6.
- **Cytostatika:** bendamustin, perifosin

# Mechanismy účinku protimyelomových léků

- **Cytostatika** – blokáda tvorby bílkovin (syntézu nukleových kyselin) zejména v rychle se množících buňkách – nádorových, ale i např. bb. sliznic, vlasových folikulů....
- **IMiDs**. (**i**mmun**m**odulatory **d**rugs): také blokáda tvorby bílkovin, současně však blokáda cévní novotvorby, která zajišťuje nádoru výživu, protinádorové imunitní pochody imunomodulační účinky
- **Inhibitory proteazomu**: blokáda odbourávání nepotřebných bílkovin v buňce, jejichž hromaděním v buňce dojde k jejich rozpadu. Postihuje zejména nádorově rostoucí bb.

# The proteasome: Present and future therapies

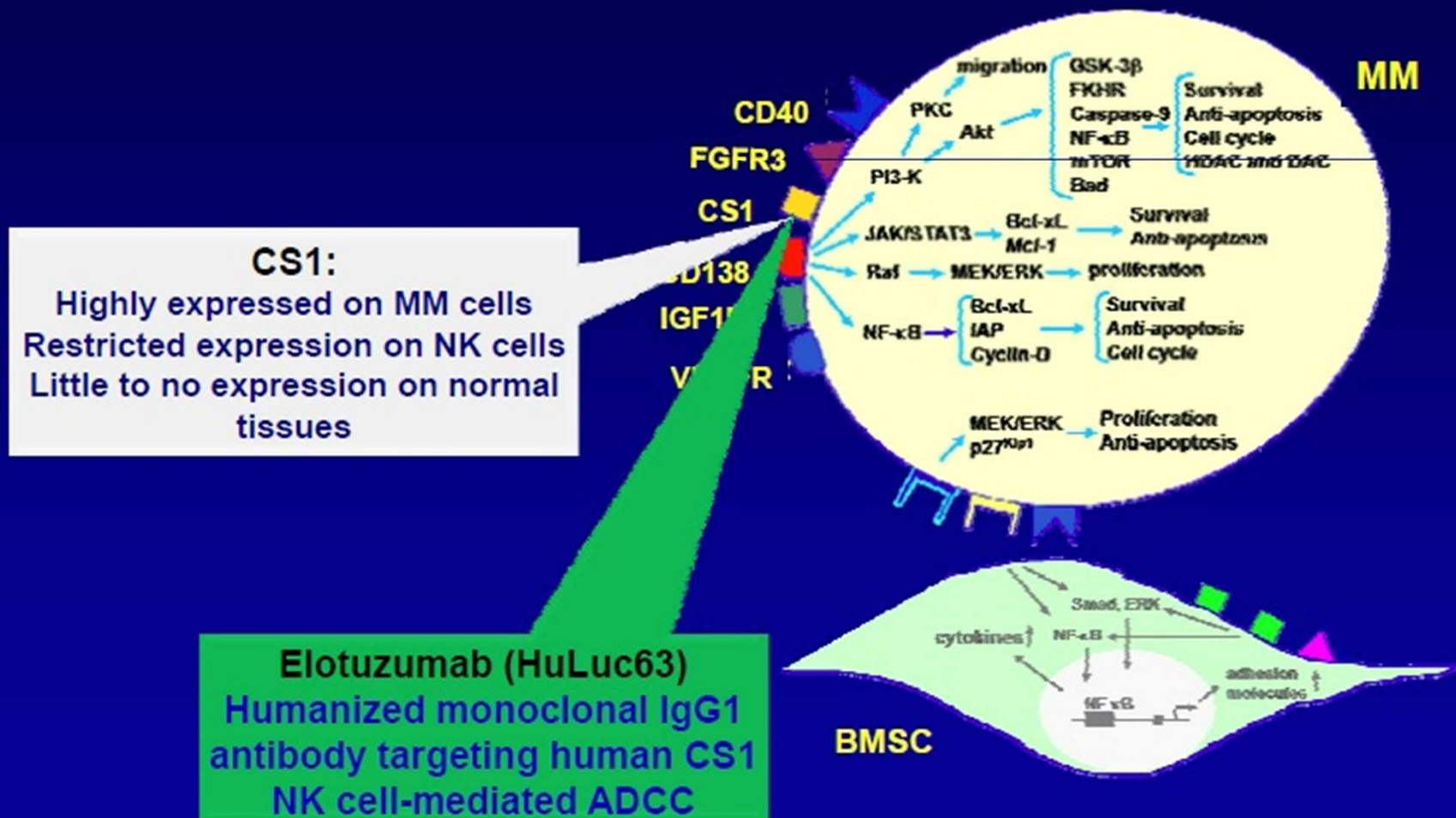


# Mechanismy účinku protimyelomových léků

- **Cytostatika** – blokáda tvorby bílkovin v rychle se množících buňkách – zejména nádorových, ale i např. bb. sliznic, vlasových folikulů....
- **IMiDs.**: také blokáda tvorby bílkovin, současně však blokáda cévní novotvorby, která zajišťuje nádoru výživu, imunomodulační účinky
- **Inhibitory proteazomu**: blokáda odbourávání nepotřebných bílkovin v buňce, jejichž hromaděním v buňce dojde k jejich rozpadu. Postihuje zejména nádorově rostoucí bb.
- **Protinádorové protilátky** – způsobují rozpad nádorové buňky navázáním na její typický znak na povrchu.



# Elotuzumab: Overcoming Resistance With Antibody



# Léčba relapsu musí být komplexní

- Léčba a prevence infekcí ( bakteriální, virové, mykotické)
- Léčba anémie
- Léčba bolesti
- Léčba a prevence kostního postižení
- Léčba postižení ledvin
- Léčba a prevence trombóz
- Psychická podpora

# Jsou nové léky nadějí i pro nemocné s relapsem myelomu??

- **Ano, ale .....**
- Indikaci a kombinaci nových léků je vždy třeba zvážit zkušeným odborníkem.
- Neočekávat zázrak, ale přistupovat racionálně k očekávaným výsledkům.
- Stále nutno s podloženými výsledky úspěšné léčby vyvíjet tlak na rozšíření úhrad ze stran zdravotních pojišťoven.
- Je nutná otevřená diskuse mezi pacientem a lékařem, ale i komunikace mezi pacienty.

# Jak se mám tedy rozhodnout?



- Nutná spolupráce a vzájemná důvěra lékaře a pacienta
- Informovaný pacient mnohem lépe spolupracuje
- Nebojte se ptát

DĚKUJI ZA POZORNOST