

# Új terápiás lehetőségek a relabáló-rezisztens myeloma multiplex kezelésében

## 1.rész - Új terápiás lehetőségek a refrakter-relabáló myeloma multiplex kezelésében I. – proteasosoma inhibitorok

*A myeloma multiplex kezelésében az elmúlt néhány év során az új generációs gyógyszerek megjelenésével robbanásszerű fejlődés következett be. Az elkövetkező időben fog eldőlni, hogy az új terápiás módszerek milyen kombinációban alkalmazva eredményezik a legkedvezőbb túlélési adatokat, s van-e létjogosultsága az egyénre szabott, „rizikó-adaptált” kezeléseknél.*

Az elmúlt fél évtizedben világszerte egyre elterjedtebbé vált a proteasosoma inhibitor bortezomib, valamint az angiogenezist gátló thalidomid és lenalidomid használata a myeloma multiplex kezelésében. Ugyanakkor, ezen szerek egyedüli alkalmazása (monoterápia) mindössze 25-50 %-ban eredményez kielégítő terápiás választ. Ráadásul, bizonyos idő elteltével a betegek jelentős hányada – még azok is, akik korábban reagáltak – rezisztenssé válik az adott gyógyszerre nézve.

Minden eddigi vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy a kombinációs kezelési formák előnyösebbek a monoterápiánál mind a terápiás választ, mind a túlélési adatokat illetően. Léteznek már II. fázisú vizsgálatok három-négy új gyógyszer kombinációjáról is: ezekben az esetekben a terápiára adott válasz eléri a 80-90 %-ot is, de értékelhető túlélési adatok még nem állnak rendelkezésre. Valószínűsíthető, hogy az agresszív kombinációk alkalmazására inkább fiatal, nagy rizikójú, többszörös relapszust szenvedő betegeknél kerülhet sor.

A proteasosoma inhibitor hatású bortezomib már jelenleg is engedélyezett a myeloma multiplex és a köpenysejtes lymphoma kezelésében. A proteasosoma az a sejtalkotó, mely felelős az ubiquinált peptidok degradációjáért. Összesen hat aktív katalytikus helyet ismerünk, melyből három konstitutívan működik és állandó az expressziója, a másik három pedig indukálható, ún. immunoproteasosoma. Úgy tűnik, hogy a gyógyszer támadáspontjának inkább az utóbbi felel meg. A bortezomib, noha valóban korszerű és hatékony készítmény, monoterápiában mindössze 40-50 %-ban eredményez értékelhető terápiás választ.

Az új generációs proteasosoma inhibitorok kipróbálása egyelőre I-III. fázisú vizsgálatok keretein belül folyik. Ebbe a csoportba tartozik a carfilzomib (PR-171), a salinosporamide (NPI-0052) és a CEP18770. Kémiai szerkezetük hasonló, de némi különbséget azért mutat: az utóbbi a bortezomibhoz hasonlóan bórsavat, a carfilzomib ketoepoxidot, a salinosporamide pedig béta-laktont tartalmaz. A legtöbb adat eddig a carfilzomibról gyűlt össze.

A carfilzomib a peptid-ketoepoxidokhoz tartozó újszerű vegyület, mely a kötődéséhez egy N-terminális threonint igényel, így specifikusan csak a proteasosomán hat. Gátlása irreverzibilis, így a proteasosoma aktivitás regenerálódása csak új sejtalkotó szintézisével valósulhat meg. Az egészséges sejtek képesek erre, míg a tumorsejtek sorsa az apoptózis lesz. A proteasosoma gátlás leghatékonyabban a vérbéna eredetű tumorsejtekben idéz elő apoptózist.

I. fázisú klinikai vizsgálatok során a carfilzomibnak kétféle adagolási sémáját próbálták ki. Az első változat egy 2 hetes ciklus volt, melynek során a betegek 5 napon keresztül kaptak gyógyszert, majd 9 nap szünet következett. A második sémában a kezelési ciklus 4 hétig tartott: az első 3 hét 1-2. napjain kapták a gyógyszert a beteg, majd 12 nap szünet.

Az egyik vizsgálatban többszörösen előkezelt és relabált myeloma multiplexben és Waldenström-macroglobulinaemiában szenvedő betegek a 2 hetes séma szerint kapták a kezelést. Így 19 betegből 8 reagált a terápiára, köztük olyanok is, akik korábban bortezomibra rezisztensek voltak. A terápiás válasz tartósnak bizonyult, néhány esetben az 1 évet is meghaladta, illetve a bortezomibhoz képest kevesebbszer jelentkeztek polyneuropathiás tünetek.

A 4 hetes adagolási sémát illetően már II. fázisú vizsgálatokról is érkeztek adatok. A carfilzomibot 20 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazva 46 refrakter myelomás betegnél 26 %-ban volt értékelhető terápiás eredmény (minimális válasz, partialis vagy komplett remisszió), 41 %-ban stabil betegséget véleményeztek. Közülük 5 beteg korábban már kapott bortezomibot. A kezelés után az újabb progresszióig eltelt idő átlagosan 5 hónap volt. Egy másik vizsgálatot kevésbé előkezelt myelomás betegeken végeztek el (31 fő), 45 %-uk már kapott bortezomibot, míg 55 % nem. A bortezomib-naiv betegek 57 %-a reagált a carfilzomibra, a már kezelt betegeknél viszont csak 18 % volt az értékelhető terápiás válasz aránya.

A carfilzomib kezelés legfontosabb mellékhatásai a relabált myelomás betegpopulációban a grade 3/4 anaemia (37 %), thrombocytopenia (26%), míg súlyos neutropenia mindössze 4,3 %-ban fordult elő. 3. fokozatú vagy annál súlyosabb perifériás neuropathia csak a betegek 2,2 %-ánál jelentkezett, de viszonylag gyakoribbak voltak a gastrointestinalis mellékhatások.

## **2.rész - Új terápiás lehetőségek a relabáló-rezisztens myeloma multiplex kezelésében II. – immunmoduláló ágensek és alkiláló szerek**

*A myeloma multiplex terápiája több évtizedes stagnálás után az elmúlt időben robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. Az új, korszerű készítmények megjelenésével a rezisztens és relabáló betegek gyógyulási, túlélési esélyei is javultak. Legutóbb az új generációs proteasosoma inhibitorokat mutattak be, jelen munkánkban pedig az immunomoduláló ágensekkel és alkiláló szerekkel kapcsolatos eredményekről számolunk be.*

### **Pomalidomid**

A pomalidomid kémiai szerkezetében nagyban hasonlít a thalidomidra és a lenalidomidra. Hatásmechanizmusa nem pontosan ismert. Valószínű, hogy gátolja a wnt szignálút vonalat, a nukleáris faktor kappa B expressziót és az angiogenezist, apotózist indukál a kaszpáz-8 útvonalon keresztül, stimulálja az NK és a citotoxikus T-sejteket. In vitro kísérletek arra utalnak, hogy a három immunmodulátor közül a pomalidomid a leghatékonyabb. I. fázisú vizsgálatok alapján a pomalidomid napi 1-5 mg dózisban szedve jól tolerálható. Nemrég jelent meg az első közlemény egy II. fázisú vizsgálatról, melynek során relabáló-refrakter myelomás betegek (összesen 60 fő) a pomalidomidot kis dózisú dexamethasonnal kombinálva kapták. A kezelés 28 napos ciklusokból állt, a betegek a pomalidomidot folyamatosan 2 mg/nap dózisban szedték, míg a dexamethasonból az 1., a 8., a 15. és a 22.

napokon kaptak 40 mg-ot. A thromboemboliás szövődmények megelőzésére aspirint adtak. Értékelhető terápiás választ a betegek 63 %-ánál észleltek, ebből 5 % volt a komplett remisszió, 28 % a nagyon jó parciális remisszió (VGPR) és 30 % a parciális remisszió aránya. A lenalidomidra rezisztens betegek 40 %-a, a thalidomid refrakterek 37 %-a, míg a bortezomibra rezisztensek 60 %-a reagált a kezelésre. Tizenhárom citogenetikailag nagy rizikójúnak tekinthető beteg közül tizenegy állapota javult. A mellékhatások közül a csontvelő-elégtelenség dominált: súlyos anaemiát 5 %-ban, thrombocytopeniát 3 %-ban, neutropeniát 35 %-ban észleltek. Thromboemboliás szövődmény mindössze egy betegnél lépett fel. A vizsgálat eredményei alapján feltételezhető, hogy a pomalidomid eredményesen alkalmazható lesz a többféle kezelésen átesett, nagy rizikójú betegek esetén.

## **Bendamustin**

A bendamustin szerkezeti hasonlóságot mutat mind az alkiláló szerekkel, mind a purin analógokkal. Az Egyesült Államokban már törzskönyvezték a krónikus lymphoid leukaemia kezelésében, tekintve, hogy a chlorambucilnál hatékonyabbnak bizonyult. Pönsch és munkatársai nemrégiben a bendamustin hatékonyságát a melphalannal hasonlították össze 131 myelomás beteg esetén. A kezelési ciklus mindkét csoportnál 28 napból állt, és a betegek fele az 1. és 2. napon 150 mg/m<sup>2</sup> bendamustint vagy az 1. napon 15 mg/m<sup>2</sup> melphalant kapott, mely mellé még az 1-4. napokon 60 mg/m<sup>2</sup> dózisban prednisonolt adagoltak. A terápiára adott válasz aránya 75 %-a volt a bendamustint kapott betegek és 70 % a melphalant kapott betegek körében, ám a bendamustin csoportban a komplett remisszió aránya 32 % volt, szemben a melphalan csoport 13 %-ával, mely szignifikánsan jobb eredmény volt. A kezelést követő újabb progresszióig eltelt idő is hosszabb volt a bendamustint kapott betegek körében (14 vs. 10 hónap). A mellékhatások tekintetében nem volt jelentős különbség a bendamustin és a melphalan között. Tekintve, hogy egyéb értékelhető tanulmányok még nem születtek, a bendamustin myeloma multiplexes betegek körében való alkalmazhatósága egyelőre kérdéses.

## **Új terápiás lehetőségek a relabáló-rezisztens myeloma multiplex kezelésében III.**

*Hősokk fehérje gátlók, hiszton-deacetiláz inhibitorok és AKT protoonkogén gátlók. A myeloma multiplex terápiája több évtizedes stagnálás után az elmúlt időben robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. A myeloma multiplex terápiája több évtizedes stagnálás után az elmúlt időben robbanásszerű fejlődésen ment keresztül. Az új, korszerű készítmények megjelenésével a rezisztens és relabáló betegek gyógyulási, túlélési esélyei is javultak. Cikksorozatunk befejező részében a hősokk fehérje gátlókat, a hiszton deacetiláz inhibitorokat és az AKT gátló hatású szereket mutatjuk be.*

Az irodalmat áttekintve, az elmúlt években legalább 30 féle új gyógyszerrel történt próbálkozás a myeloma multiplex kezelésében. A problémát elsősorban az jelenti, hogy a proteasoma gátlók, az alkiláló szerek és az immunmodulátorok kivételével egyetlen új gyógyszer sem bizonyult monoterápiaként hatékonynak. I. és II. fázisú vizsgálatok eredményei alapján viszont nem zárható ki az, hogy kombinációs protokoll részeként – elsősorban bortezomib vagy lenalidomid mellé adagolva - némelyik új szer bekerülhet a terápiás fegyvertárba.

## Hősokk fehérje gátlók

Az első ilyen jellegű, klinikai vizsgálatokban kipróbált szer a 17-allilamino-17-dezmetoxigeldanamycin (17-AAG) volt, majd ennek egy továbbfejlesztett, cremophort tartalmazó változata a tanespimycin (KOS-953). Egy nemrég közzétett Ib fázisú vizsgálat eredményei alapján a tanespimycin bortezomibbal kombinálva 47 %-ban eredményezett terápiás választ refrakter-relabáló, bortezomib kezelésben még nem részesülő myeloma multiplexes betegeknél. Ugyanakkor a bortezomibra rezisztens csoportban az értékelhető terápiás válasz aránya mindössze 17 % volt.

## Hiszton deacetiláz inhibitorok

A hiszton acetiláció módosítja egyes gének expresszióját, a sejtek differenciálódását és túlélését. A folyamatot kétféle enzim: a hiszton-acetiltransferáz (HAT) és a hiszton-deacetiláz (HDAC) szabályozza. A hiszton-deacetiláz gátlása a malignusan transzformált sejtek differenciálódást vagy apoptózist idézheti elő. Myeloma multiplexben eddig a vorinostattal történtek Ib. fázisú vizsgálatok. Bortezomibbal kombinálva a betegek 50 %-ban volt értékelhető terápiás válasz. Egy másik tanulmányban a szintén HDAC hatású panobinostat tolerálhatóságát és biztonságosságát vizsgálták. A gyógyszert hetente 3x20 mg-ban per os adagolva monoterápiában a betegek mindössze 5%-a reagált a kezelésre, a mellékhatások közül a csontvelő-elégtelenség (neutropenia: 32 %, thrombocytopenia: 26%, anaemia: 16 %) dominált. 14 beteg esetén a panobinostatot bortezomibbal kombinálták, közülük ötnél volt értékelhető terápiás válasz.

## AKT protoonkogén gátlók

A perifosine egy olyan alkil-fosfolipid, mely az AKT protoonkogén aktivitását gátolja. Az AKT-nak jelentős szerepe van a myelomasejtek túlélésében, így a perifosine terápiás alkalmazhatósága kézenfekvőnek tűnik. A gyógyszert monoterápiában 48 beteg esetén alkalmazták, közülük egy ért el parciális remissziót, 22-nél a betegség stabilizálódott. A perifosine-t dexamethasonnal kiegészítve az eredmények is kedvezőbbek voltak, 31 beteg közül négy ért el parciális remissziót, nyolcan minimális választ mutattak, tizenötnél a betegség stabilizálódott. A bortezomibbal illetve lenalidomiddal való kombináció kipróbálása még folyamatban van.

A fenti gyógyszerek terápiás alkalmazhatóságának megítélése céljából nagyon sok III. fázisú vizsgálat van folyamatban. Az máris biztosnak tűnik, hogy a refrakter-relabáló myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelése egyéni elbírálást igényel, melyben figyelembe kell a genetikai eltéréseket, a korábban alkalmazott terápiákat, az életkort és az esetleges társbetegségeket is.

## Irodalom

- 
- Stewart AK: Novel therapies for relapsed myeloma. Hematology 2009, 578-586.

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al: Improved survival in multiple myeloma an the impact of novel therapies. *Blood*. 2007; 111: 2516-2520.
- Bennett MK, Kirk CJ: Development of proteasome inhibitors in oncology an autoimmune diseases. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2008; 11: 616-625
- Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al: Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone (pom/dex) is highly effective therapy in relapsed myeloma [abstract]. *Blood*. 2008; 112: 866.
- Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, et al: Multicenter phase II study of perifosine (KRX-0401) alone and in combination with dexamethasone (dex) for patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): promising activity as combination therapy with manageable toxicity [abstract]. *Blood*. 2007; 110: 1164.
- Richardson PG, Chanan-Khan, Lonial S, et al: Tanespimycin + bortezomib in multiple myeloma. Confirmation of the recommended dose using a novel formulation [abstract]. *Blood*. 2007; 110: 1165.
- Wolf JL, Siegel D, Matous J, et al: A phase II study of oral panobinostat (LBH589) in adult patients with advanced refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2008; 112: 2774.
- Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132: 205-212.

- *Dr. Váróczy László PhD* -