

Liječenje multiplog mijeloma u eri lijekova novije generacije

Inga Mandac Smoljanović^{1,2}

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Multipli mijelom (MM) je B stanični limfoproliferativni poremećaj koji karakterizira nekontrolirana proliferacija plazma-stanica u koštanoj srži. To je druga najčešća maligna hematološka bolest, a ubraja se u 1% svih tumora. Multipli mijelom je heterogen i kompleksan poremećaj u čijem liječenju je vrlo važno ciljati ne samo malignu plazma-stanicu, nego i imunološki sustav uz ostale komponente tumorskog mikrookoliša. Iako je veliki iskorak u liječenju MM-a učinjen u zadnjih 15 godina korištenjem inhibitora proteasoma i imunomodulatora, veći dio bolesnika sa relapsno/refraktornim MM-om nije imao odgovarajuće terapijske opcije. Novije generacije antimijelomskih lijekova, a osobito monoklalnog protutijela daratumumaba, donijele su revoluciju u liječenju MM-a. Zadnjih godina produbljuje se trajanje zadovoljavajućeg terapijskog odgovora uvođenjem monoklonalnih protutijela u kombinaciji s ostalim lijekovima u ranije linije liječenja.

KLJUČNE RIJEČI daratumumab; monoklalna protutijela; multipli mijelom; nuspojave; preživljenje

Multipli mijelom (MM) je B stanični limfoproliferativni poremećaj koji karakterizira nekontrolirana proliferacija plazma-stanica u koštanoj srži. To je druga najčešća maligna hematološka bolest, a ubraja se u 1% svih ostalih tumora.¹

Plazma-stanice su dobro diferencirani B limfociti sposobne izlučivati imunoglobuline, odnosno protutijela. Naziv multipli mijelom proizlazi iz činjenice da su plazma-stanice diseminirane u multiplim sijelima unutar koštane srži. Najnezrelija plazma-stanica je plazmablast koja također ima sposobnost nekontrolirane proliferacije, ali izlučuje manju količinu protutijela.

Zrela plazma-stanica izlučuje veliku količinu protutijela, a tijekom svog životnog vijeka od dva do tri dana, kontinuirano sintetizira i izlučuje protutijela specifična za antigen koji je stimulirao plazmastičnu prekursoru stanicu da uđe u proces proliferacije i diferencijacije.^{1,2} U plazmastičnim neoplazmama, aberantna proliferacija klonalnih plazma-stanica stvara monoklonalni teški lanac imunoglobulina poznatiji kao „M protein“.

Normalne i patološke plazma-stanice izražavaju antigene CD38 i CD138 (CD kratica za *cluster of differentiation*), ali nemaju izražen CD19 koji se nalazi na zdravim plazma-stanicama. Ponekad mijelomske plazma-stanice mogu nositi CD56 antigen.¹⁻³

Multipli mijelom je neizlječiva neoplazma s medianom dobi kod dijagnoze od 65 godina karakterizirana osteolitičkim lezijama (oko 79% bolesnika) i frakturama.

Zacjeljivanje kostiju je ograničeno zbog povećane

osteoklastičke i smanjene osteoblastične aktivnosti. Za razliku od ostalih tumora koji metastaziraju u kosti, u osteolitičkim koštanim lezijama multiplog mijeloma ne može se stvarati nova kost. Koštana bolest u MM-u danas se najbolje detektira niskodoznom kompjuteriziranom tomografijom cijelog tijela, pozitronskom emisijskom tomografijom (PET/CT) ili magnetskom rezonancijom (MR).^{1,3,4}

Osim koštanih manifestacija, kliničku sliku najčešće čini anemija (oko 73%), hiperkalcemija, oštećenje bubrežne funkcije (kod oko 20% bolesnika kod dijagnoze), povećan rizik za infekcije. Oko 1 do 2% bolesnika prezentira se ekstramedularnom bolesti u trenutku dijagnoze, a oko 8% će razviti ekstramedularnu bolest u kasnijim fazama bolesti i liječenja.⁵

Često je prije dijagnoze MM-a prisutan nespecifičan kronični umor, uz bolove duž kralježnice (najčešće lumbosakralni dio). Upravo dugotrajna bol i bude razlog posjeta različitim liječničkim ordinacijama prije konačnog upućivanja hematologu. Ukoliko se uz umor pojavi mučnina, poremećaji stanja svijesti, povraćanje, gubitak apetita, konfuzija, treba posumnjati i na hiperkalcemiju koja je hitno stanje i zahtijeva isto tako hitni pristup u liječenju.

Infiltracija plazma-stanicama u koštanoj srži može dovesti do anemije, ali i pancitopenije. Anemija je najčešće po tipu kronične bolesti.

Zbog poremećene humoralne i stanične imunosti, bolesnici su skloni rekurentnim infekcijama, najčešće uzrokovane inkapsuliranim bakterijama.

Kod gotovo svih bolesnika MM se razvija iz asimptomatskih i premalignih stanja kao što je monoklonalna gamopatija neodređenog značenja (engl. *monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS).

MGUS je prisutan kod oko 5% populacije starije od 50 godina. MGUS progredira u MM brzinom od oko 1% godišnje, tako da se dijagnoza MM-a postavi najčešće nakon deset godina od prvog znaka MGUS-a.

Kod dijela bolesnika u ranijoj se asimptomatskoj, ali agresivnijoj fazi, može u laboratorijskim nalazima uočiti šuljajući multipli mijelom. Za razliku od MGUS-a, šuljajući MM progredira u MM brzinom od oko 10% godišnje u prvih pet godina, potom za 3% godišnje kroz sljedećih pet godina i oko 1,5% godišnje u sljedećim godinama. Brzina progresije u MM ovisi o citogenetskim karakteristikama bolesti, pa ukoliko je prisutna visokorizična citogenetika, brža je progresija u MM.^{1,2,5-7}

Kod oko 30% bolesnika s novodijagnosticiranim MM-om prisutna je bolest visokog rizika. Postotak je još veći sa svakim sljedećim relapsom. Multipli mijelom visokog rizika ima karakterističnu biologiju svog razvoja, a koja dovodi do pojave fenotipa s povećanom proliferacijom, rezistencijom na apoptozu, fokalnim rastom, intraklonalnom heterogenosti i proliferacijom malignih stanica neovisno o koštanoj srži. Značajnu ulogu u agresivnijoj kliničkoj slici ima mikrokoliš unutar koštane srži.

Na pojavu visokorizičnih subklonova utječu i prethodne linije liječenja pa je stoga izuzetno važno prilagoditi liječenje intraklonalnoj heterogenosti.

Translokacije koje se posebno izdvajaju u visokorizična obilježja su t(4;14), t(14;16) i t(14;20), od ostalih kromosomskih anomalija gain 1q, delecija i mutacija TP53.^{1,6,7}

Dijagnoza multiplog mijeloma postavlja se prema dijagnostičkoj obradi koja ispunjava kriterije međunarodne radne skupine za multipli mijelom (engl. *International Myeloma Working Group* – IMWG).

Kada govorimo o liječenju novodijagnosticiranih bolesnika s MM-om (NDBMM), principi liječenja ovise o tome je li bolesnik kandidat za liječenje autolognom transplantacijom krvotvornih perifernih matičnih stanica, ili nije.^{1,8-10}

LIJEČENJE BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM

Prema smjernicama radne skupine za multipli mijelom Hrvatske kooperativne skupine za hematološke bolesti (KROHEM) iz 2021., uvodna terapija za novodijagnosticirane bolesnike koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica uključuje nekoliko protokola:

1. bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRD) – uvodna terapija 4 – 6 ciklusa
2. bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD)
3. bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCD)

Osnova prve linije liječenja su inhibitori proteasoma i imunomodulatori.¹¹ Najčešće se nakon tri do

četiri provedena ciklusa učini reevaluacija, a ukoliko se postigne najmanje parcijalna remisija (PR), idealnije vrlo dobar parcijalni odgovor (engl. *very good partial response* – VGPR) ili kompletna remisija (KR), bolesnik se uputi na prikupljanje autolognih krvotvornih matičnih stanica nakon tri, najviše četiri ciklusa.

Potom se provede jedna ili dvije autologne transplantacije krvotvornih perifernih matičnih stanica (kod visokorizičnih tandemska autologna transplantacija), a potom konsolidacijska terapija koja se sastoji od dva do četiri ciklusa kao u uvodnoj terapiji te potom terapija održavanja.⁹⁻¹¹

Tandemska transplantacija preporučuje se kod bolesnika koji kod dijagnoze imaju bolest visokog rizika (visok LDH; citogenetske promjene visokog rizika: del17, t(4;14), t(14;16), ekstrapedularna bolest), kod bolesnika koji nakon prve transplantacije nisu postigli kompletnu remisiju bolesti, kod bolesnika u kojih je bilo potrebno više od jedne linije terapije za postizanje odgovora (barem parcijalne remisije).¹¹

U terapiji održavanja koristi se lenalidomid ukoliko je u uvodnoj terapiji korišten lenalidomid, kontinuirano do progresije bolesti i/ili pojave nepodnošljive toksičnosti. Duljina trajanja terapije održavanja lenalidomidom (ograničen vremenski period do dvije godine ili kontinuirano) ovisi o odluci ordinirajućeg hematologa, tijekom liječenja, toksičnosti terapije (nuspojave) te o da-biru bolesnika.

Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (točnije VTD, VCD) preporučuje se terapija održavanja bortezomibom u standardnoj dozi ili jednim ciklusom uvodne terapije (VCD; VTD) svaka dva do tri mjeseca kroz dvije godine. Može se razmotriti i kombinirana terapija održavanja lenalidomidom i bortezomibom.

Kod relapsa ili refraktorne bolesti primjenjuju se monoklonska protutijela i/ili inhibitori proteasoma nove generacije (karfilzomib, iksazomib) i imunomodulatori nove generacije (pomalidomid).^{11,12}

Uvodna terapija za bolesnike koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica također sadrži protokole u kojima su osnova liječenja inhibitori proteasoma (bortezomib), potom imunomodulatori (lenalidomid), uz melfalan, ciklofosamid te kortikosteroide. Najčešće se terapija provodi kroz osam do dvanaest mjeseci, ukoliko je postignut zadovoljavajući terapijski odgovor i bolesnici dobro podnose terapiju, nastavlja se s liječenjem dok traje odgovor i do pojave nepodnošljivih nuspojava.¹¹

U terapiji održavanja koriste se antimijelomski lijekovi iz prve linije liječenja, a svakodnevna klinička praksa je pokazala kako se terapija održavanja može primjenjivati i s duljim razmacima između ciklusa i uz niže doze lijekova, radi boljeg i dugotrajnijeg podnošenja primjenjivanih lijekova.^{10,11}

Cilj liječenja mijeloma u netransplantabilnih bolesnika je držati bolest pod kontrolom (po mogućnosti u dobrom PR-u, VGPR-u, ili KR-u) uz očuvanje kvalitete života. Međutim, multipli mijelom ostaje neizlječiva maligna bolest. Zbog toga je bilo nužno pronaći nove me-

tode liječenja s novim mehanizmima djelovanja kojima bi se produljilo preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival* – PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival* – OS).

NOVIJE GENERACIJE LIJEKOVA U LIJEČENJU MULTIPLOG MIJELOMA

U studenom 2015. godine FDA je odobrio daratumumab na osnovi dvije studije faze II (GEN501 i SIRIUS), u kojima je daratumumab korišten u monoterapiji (16mg/kg) kod pretretiranih bolesnika, odnosno nakon najmanje tri linije liječenja (uključujući inhibitore proteasoma i imunomodulatore).¹³⁻¹⁵

U Hrvatskoj se primjenjuje od lipnja 2019. godine, i to u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s MM-om koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.³⁰

Inicijalno se odobravaju četiri ciklusa liječenja, a nastavak liječenja moguć je samo kod pozitivnoga tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpuni odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Daratumumab se najčešće primjenjuje jedanput na tjedan u prva dva mjeseca, a ako bolesnik dobro odgovara na terapiju, svaka dva tjedna iduća četiri mjeseca i zatim jedanput na mjesec do progresije bolesti.^{14,15,30}

Daratumumab je humano IgG1 monoklonalno protutijelo usmjereno protiv CD38 koji djeluje kao tip II transmembranski glikoprotein. CD38 je eksprimiran na limfoidnim i mijeloidnim stanicama, ali i nehematopoetskom tkivu, a posjeduje ekto-enzimsku aktivnost i receptorom posredovanu regulaciju stanične adhezije i prijenosa signala. Daratumumab inducira tumorsku smrt preko nekoliko CD38 imunološki-posredovanih aktivnosti, uključujući komplement-ovisnu citotoksičnost, o protutijelima ovisnu staničnu fagocitozu, apoptozu, modulaciju CD38 enzimske aktivnosti.¹³⁻¹⁵

CD38 kao receptor ulazi u interakcije sa CD31 na površini T-limfocita, čime se potiče proizvodnja brojnih upalnih citokina. CD38 podizanjem razine nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD⁺), pojačava rezistenciju mijelomske stanice na apoptozu. Visok izražaj CD38 na mijelomskim stanicama pojačava „tumorski bijeg“ od imunološkog sustava, olakšava proliferaciju i preživljavanje mijelomskih stanica. Anti-CD38 protutijelo posjeduje i regulatorni učinak na mikrookoliš multiplog mijeloma smanjujući regulatorne T-limfocite i B-limfocite, a povećavajući razinu NK i CD8⁺ T-limfocita. CD38 ligacija rezultira u aktivaciji Tlimfocita, sekreciji IL-6, faktora stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), interferona gama (IFN- γ) i IL-10.

Snažna ekspresija CD38 na stanicama multiplog mijeloma čini ga idealnom terapijskom metom u liječenju MM-a.¹⁵⁻¹⁷ Stoga ne iznenađuje terapijski uspjeh daratumumaba. Zbog sinergističkog učinka i utjecaja na imunološki sustav, daratumumab je učinkovitiji u

kombinaciji s imunomodulatorima (engl. *immunomodulatory imide drugs* – IMiDs) i inhibitorima proteasoma (engl. *proteasome inhibitor* – PI). Čini se da PI i IMiDs pojačavaju osjetljivost plazma-stanica na protutijelom posredovanu lizu.

Istraživanje POLLUX uspoređivalo je daratumumab uz lenalidomid i deksametazon, s lenalidomidom i deksametazonom, kod 569 prethodno liječenih bolesnika s MM-om. Nakon 12 mj. PFS je u daratumumab skupini iznosio 83,2%, u odnosu na 60,1% u kontrolnoj skupini. Nakon 13,5 mj. praćenja, progresija MM-a ili smrt ustanovljena je kod 53 bolesnika u daratumumab skupini, u odnosu na 116 bolesnika u kontrolnoj skupini.¹⁸

Istraživanje CASTOR je kod 498 relapsno/refraktornih bolesnika s MM-om, koji su liječeni bortezomibom uz deksametazon +/- daratumumab, pokazalo PFS nakon 12 mj. praćenja od 60,7% u daratumumab skupini, u odnosu na 26,9% u kontrolnoj skupini. Daratumumab je dokazao svoju učinkovitost, uz podnošljive nuspojave.

Potom su započeta istraživanja kombiniranja daratumumaba s ostalim IMiDs-ima (pomalidomid u istraživanju APOLLO, potkožni daratumumab). I ovdje je dokazana superiornost kombinacije uz primjenu potkožnog daratumumaba.^{19,20}

Karfilzomib je u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (KRd) pokazao ukupni terapijski odgovor od 79 do 100%. U istraživanju Cyklone dodan je ciklofosamid (CCyRd) sa sličnim odgovorom, ali je kombinacija karfilzomiba i daratumumaba nadmašila s ukupnim odgovorom do 100% uz duboki i trajniji odgovor, a bez dodatne toksičnosti.^{15,21}

U istraživanju CANDOR 466 bolesnika je nasumično odabrano u omjeru 2:1 pri čemu je u prvoj skupini primijenjen karfilzomib, daratumumab i deksametazon (KDd), a u drugoj karfilzomib i deksametazon (Kd). U KDd skupini medijan PFS-a nije postignut, u odnosu na Kd (15,8 mj), a KDd skupina je postigla bolji ukupni i dublji odgovor neovisno o ranijem odgovoru na lenalidomid.^{15,21}

Nakon što je potvrđena učinkovitost daratumumaba u relapsno-refraktornom multiplom mijelomu (RRMM), javila se potreba za ispitivanjem učinkovitosti u prvoj liniji liječenja za transplantabilne i netransplantabilne bolesnike s MM-om. Kod netransplantabilnih bolesnika s MM-om, učinkovitost daratumumaba potvrdila su istraživanja ALYCONe i MAIA. U prvome je randomizirano 706 bolesnika u prvoj liniji liječenja tripletom bortezomib, melfalan i prednizolon (VMP) s daratumumabom ili bez daratumumaba. MAIA istraživanje uključilo je 737 bolesnika te je uspoređivalo lenalidomid i deksametazon, s daratumumabom ili bez daratumumaba.²⁰ Oba istraživanja dokazala su superiornost u skupini s daratumumabom, iako bez značajnije razlike u visokorizičnom MM-u.^{20,22}

Istraživanje CASSIOPEIA uključilo je 1085 transplantabilnih bolesnika s MM-om. U jednoj skupini je primijenjen triplet bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD) kao indukcija i posttransplantacijska konsolidacija, a bez održavanja. U drugoj skupini je

dodan daratumumab koji je korišten i u održavanju. Eksperimentalna skupina s daratumumabom je postigla viši postotak kompletnog odgovora prema IMWG kriterijima, dulji PFS i bolji OS.

Provedena su brojna istraživanja u kojima je uspoređivana učinkovitost pojedinih protokola, tripleta, kvadrupleta.²²⁻²⁷

Poseban izazov u liječenju predstavlja skupina bolesnika s relapsno refraktornim multiplim mijelomom.

Iksazomib se u kombinaciji s lenalidomidom (IRD) pokazao učinkovitijim u odnosu na druge kombinacije lijekova (Rd, V, Dex) kod bolesnika s visokorizičnom citogenetikom i nakon najmanje dvije prethodne linije liječenja.

Do danas se daratumumab pokazao učinkovitim partnerom u brojnim kombinacijama antimijelomskih lijekova, a rezultati sadašnjih istraživanja u različitim podskupinama bolesnika s MM-om donijet će nove spoznaje i utjecati na modalitete liječenja od trenutka postavljanja dijagnoze.^{19,24-26}

PODNOŠLJIVOST DARATUMUMABA

Daratumumab se uglavnom dobro podnosi i bez značajnije toksičnosti. Kao i ostala monoklonalna protutijela, i daratumumab može izazivati infuzijske reakcije (45% učestalosti). Infuzijska reakcija će se najčešće razviti u prvom ciklusu liječenja intravenskim daratumumabom (kod oko 96% bolesnika u prvoj infuziji, oko 7% u drugoj infuziji). Simptomi reakcije na infuziju mogu biti vrućica, bolest slična gripi, umor, bronhospazam, mučnina i crvenilo obraza. Najčešća hematološka nuspojava je neutropenija (kod oko 20% bolesnika), anemija i trombocitopenija. Kako je manji rizik nuspojava uz potkožnu primjenu daratumumaba (do 10% u prvoj primjeni) dokazan u istraživanjima PAVO i COLUMBA, danas je uglavnom napuštena intravenska primjena daratumumaba.

Profilaktička terapija treba biti primjenjena jedan sat prije primjene daratumumaba, a uključuje kombinaciju kortikosteroida, antipiretika i antihistaminskog H-1 antagonista. Nakon potkožne primjene prve doze daratumumaba, savjetuje se opservirati bolesnika najmanje 3 do 4 sata s obzirom da je medijan infuzijskih reakcija oko 3,7 sati.

Bolesnici s poznatom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća su pod većim rizikom od reakcija preosjetljivosti nakon primjene daratumumaba te se savjetuje modificirati kroničnu plućnu terapiju (kratko i dugodjelujuće bronhodilatatore, kortikosteroide).²⁴⁻²⁶

Daratumumab je povezan s većim rizikom za infekcije zbog neutropenije i oštećenja stanične imunosti. Zbog veće učestalosti oportunističkih bakterijskih i virusnih infekcija, savjetuje se procjepljivanje protiv gripe i profilaksa virusa varicella-zoster aciklovikom. Bolesnicima je potrebno napraviti serološko testiranje na viruse hepatitisa, te postupiti prema uputama u slučaju potrebe za liječenjem ili profilaksom hepatitisa (češće HBV-a).²⁷

Pojedine ekspertne grupe savjetuju profilaksu infekcije *Pneumocystis jirovecii* kod bolesnika na terapiji daratumumabom i nakon dugotrajnije terapije visokim dozama kortikosteroida.^{27,28}

Poseban oprez potreban je kod kliničkih i radioloških sumnji na pneumoniju, osobito *Streptococcus pneumoniae*. Fluorokinoloni se u profilaksi koriste ukoliko postoji pozitivna anamneza infekcija kod bolesnika, kod starijih bolesnika, onih s komorbiditetima i uz neutropeniju (< 500 stc/mm³).^{28,29}

Daratumumab se kao anti-CD38 humano monoklonsko IgG1κ-protutijelo specifično veže za protein CD38 izražen na eritrocitima te uzrokuje smetnje pri testovima prijetransfuzijskog ispitivanja koji se izvode u indirektnom antiglobulinskom testu (skr. IAT): pretraživanju, odnosno identifikaciji antieritrocitnih protutijela i križnoj reakciji.

Vežanjem za protein CD38 na eritrocitima, monoklonsko protutijelo anti-CD38 uzrokuje panreaktivnost s testnim eritrocitima čime se teže otkrivaju prisutna antieritrocitna aloprotutijela. Sve to dovodi do mogućeg pozitivnog direktnog antiglobulinskog testa (DAT), ali ne utječe na određivanje krvne grupe (ABO/D).

Kod bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o liječenju daratumumabom, potrebno je primijeniti specifične postupke imunohematološkog ispitivanja. Smetnje u testiranju mogu trajati do šest mjeseci nakon posljednje primjene lijeka.^{26,30}

ZAKLJUČAK

Preživljenje s multiplim mijelomom (MM) značajno je poboljšano u zadnjih 15 godina, a otkrića novijih lijekova transformirala su MM iz teške neizlječive bolesti u kroničnu bolest s kojom bolesnik može imati dobru kvalitetu života.

Početni zanos hematologa i optimizam bolesnika najvećim dijelom su opravdali rezultati kliničkih istraživanja, a kasnije i svakodnevna klinička praksa s pojavom inhibitora proteasoma i imunomodulatora.

U zadnjem desetljeću posvećena je veća pozornost relapsno/refraktornom multiplom mijelomu uz otkrića karfilzomiba, pomalidomida, iksazomiba, elotuzumaba, daratumumaba, isatuzimaba, selineksora, belantamab mafoditina. Veliki iskorak u liječenju relapsno/refraktornih multiplih mijeloma napravljen je uvođenjem stanične terapije u protokole liječenja poput terapije T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (CAR-T).

Multipli mijelom je heterogen i kompleksan poremećaj u čijem liječenju je vrlo važno ciljati ne samo malignu plazma-stanicu nego i imunološki sustav uz ostale komponente tumorskog mikrookoliša. Kako bi prepoznali i identificirali biomarkere terapijskog odgovora i prognostičkog značaja, moramo koristiti i novije bioinformatičke metode i tehnologije koje će olakšati personalizirani pristup dijagnostici i liječenju bolesnika s MM-om.

DAR-CRO-OT-004-12/01/2023; CP-367668
Podržano od strane Johnson&Johnson SE d.o.o.,
Janssen Hrvatska.

Treatment of multiple myeloma in the era of newer generation drugs

Inga Mandac Smoljanović^{1,2}

¹Division of Hematology, University Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

²University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

SUMMARY Multiple myeloma (MM) is a B cell lymphoproliferative disorder characterized by uncontrolled proliferation of plasma cells in the bone marrow. It is the second most common malignant hematological disease, accounting for 1% of all tumors. Multiple myeloma is a heterogeneous and complex disorder. In the treatment, it is very important to target not only the malignant plasma cell, but also the immune system, along with other components of the tumor microenvironment. Despite a great step forward in the treatment of MM in the last 15 years due to the use of proteasome inhibitors and immunomodulators, the majority of patients with relapsed/refractory MM has not had adequate therapeutic options. New generations of anti-myeloma drugs, especially the monoclonal antibody daratumumab, have brought a revolution in the treatment of MM. In recent years, the duration of a satisfactory therapeutic response has been extended by the introduction of monoclonal antibodies in combination with other drugs in earlier lines of treatment.

KEY WORDS daratumumab; monoclonal antibodies; multiple myeloma; side effects; survival

LITERATURA

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):548-67.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 Aug;97(8):1086-107.
- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016 Dec;43(6):676-81.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
- Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022 Feb;327(5):464-77.
- Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jul;15(7):409-21.
- Davies FE, Pawlyn C, Usmani SZ, et al. Perspectives on the Risk-Stratified Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2022 Jul;3(4):273-84.
- Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):e302-12.
- Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Nov;143:102-16.
- van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet.* 2021 Jan;397(10272):410-27.
- Radna skupina za multipli mijelom KROHEMA. Smjernice za liječenje bolesnika s multiplim mijelomom i srodnim bolestima plazma stanica. 2021. Available from: <https://www.krohema.hr/dijagnosticko-terapijske-smjernice/>.
- Laubach J, Kumar S. Management of Transplant-Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res.* 2016;169:145-67.
- Lapietra G, Fazio F, Petrucci MT. Race for the Cure: From the Oldest to the Newest Monoclonal Antibodies for Multiple Myeloma Treatment. *Biomolecules.* 2022 Aug;12(8):1146.
- Morandi F, Horenstein AL, Costa F, et al. CD38: A Target for Immunotherapeutic Approaches in Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2018 Nov;9:2722.
- Tzoganis K, Penninga E, Schougaard Christiansen ML, et al. EMA Review of Daratumumab for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2018 May;23(5):594-602.
- Plesner T, Krejčík J. Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2018 Jun;9:1228.
- Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018 Dec;103(12):2088-96.
- Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018 Dec;103(12):2079-87.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(6):518-28.
- Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. How I treat relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2022 May;139(19):2904-17.
- Intiaz H, Khan M, Ehsan H, et al. Efficacy and Toxicity Profile of Carfilzomib-Based Regimens for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Onco Targets Ther.* 2021 Oct;14:4941-60.
- Dima D, Dower J, Comenzo RL, et al. Evaluating Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. *Cancer Manag Res.* 2020 Aug;12:7891-903.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, et al; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019 May;380(22):2104-15.
- Paul B, Atrash S, Bhutani M, et al. An evaluation of subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2020 Aug;13(8):795-802.
- Minarik J, Pika T, Radocha J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer.* 2021 Jan;21(1):73.
- Geraldes C, Neves M, Chacim S, et al. Practical Considerations for the Daratumumab Management in Portuguese Routine Clinical Practice: Recommendations From an Expert Panel of Hematologists. *Front Oncol.* 2022 Feb;11:817762.
- Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS One.* 2019 Feb;14(2):e0211927.
- Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun;24 Suppl 2:S83-S94.
- Girmenia C, Cavo M, Corso A, et al. Management of infectious risk of daratumumab therapy in multiple myeloma: A consensus-based position paper from an ad hoc Italian expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Apr;172:103623.
- Raos M, Bojanić I, Bašić Kinda S, et al. Prijetransfuzijsko ispitivanje i transfuzijsko liječenje pri primjeni monoklonskog protutijela anti-CD38. *Liječ vjesn.* 2020;142(11-12):377-88.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. dr. sc. Inga Mandac Smoljanović, dr. med.
Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur
Zajčeva ul. 16, 10000 Zagreb
E-mail: imandac@yahoo.com
Telefon: +385 91 5238 386