

MULTIPEL MYELOOM :
Prof. Dr. Michel Delforge
Hematologie
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Samenvatting

De perspectieven voor patiënten met multipel myeloom zijn de voorbije jaren sterk verbeterd. Gedurende de voorbije jaren is de behandeling geëvolueerd naar een geïntegreerde aanpak, gebaseerd op beter ziekte-inzicht en nieuwe geneesmiddelen. Een eerste revolutie was er begin van de jaren negentig door de introductie van de hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie. De voorbije jaren heeft de opkomst van de immunomodulatoren thalidomide en lenalidomide, en de proteasoomremmer bortezomib een bijkomende en krachtige impuls gegeven aan de therapeutische mogelijkheden. Door een optimaal sekwentieel of gecombineerd gebruik van de meer traditionele en deze nieuwere behandelingen komt de gemiddelde levensverwachting van myeloompatiënten erg dicht bij de tien jaar. Een optimaal gebruik van deze behandelingen vergt uiteraard naast een grondige kennis van de ziekte ook ervaring in de preventie en behandeling van de belangrijkste ziektesymptomen en therapie-gereleerde nevenwerkingen.

Inleiding

Multipel myeloom (MM) of ziekte van Kahler is een kwaadaardige hematologische aandoening die gekenmerkt wordt door een ongecontroleerde groei van plasmacellen in het beenmerg. Vrijwel steeds secreteren deze plasmacellen een monokonaal eiwit (M-proteïne of paraproteïne) dat kan worden opgespoord in serum en/of urine. Dit paraproteïne is meestal een IgG, minder frequent betreft het een IgA of exclusief λ of κ lichte ketens, en zeer zeldzaam een IgD. MM vertegenwoordigt ongeveer 10% van alle hematologische maligniteiten en is met een incidentie van 6/100.000/jaar de tweede meest frekwente hematologische maligniteit. De gemiddelde leeftijd bedraagt ongeveer 65 jaar, en minder dan 5% van de patiënten zijn bij diagnose jonger dan 40 jaar. De ziekte wordt vaak voorafgegaan door een indolente toestand (MGUS of monoclonal gammopathy of undetermined significance). De kans op ontwikkeling van symptomatisch myeloom bij patiënten met MGUS bedraagt ongeveer 1-2% per jaar. (2) Hoewel de precieze oorzaak van MM niet gekend is, blijft het vermoeden dat schadelijke invloeden (chemicaliën zoals benzeen en pesticiden, blootstelling aan

bestraling) en chronische antigene stimulatie door infecties, de maligne transformatie van plasmacellen in de hand kunnen werken. (1)

Klinische presentatie

Naast algemene klachten van aanhoudende vermoeidheid, wordt de diagnose van MM meestal gesteld door symptomen veroorzaakt door skeletaantasting: botpijnen ter hoogte van het axiale skelet (wervels, ribben, bekken), pathologische fracturen, of symptomen van hypercalcemie. Hoge plasmaspiegels van immunoglobulines kunnen aanleiding geven tot hyperviscositeitssymptomen, terwijl overmatige secretie van lichte ketens de oorzaak kan zijn van nierfunctievermindering. Onderdrukking van de normale bloedvorming (hematopoïese) draagt bij tot een verhoogd infectierisico en een wisselende graad van bloedarmoede. Tenslotte wordt MM bij ongeveer 10% van de patiënten verward met amyloidose door neerslag van lichte ketens en hun afbraakproducten in de weefsels. (1,3)

Diagnostiek en Stadiëring

Een klassieke eiwitelectroforese van het serum, aangevuld met een immunofixatie van serum en urine laten toe om met bijna 100% zekerheid de aanwezigheid van een paraproteïne te detecteren. Bij de kleine groep van MM patiënten waarbij er slechts minimale of geen excretie van paraproteïne kan gemeten worden met deze testen (zogenaamd oligo- of niet-secreterend myeloom), is de introductie van de Freelite® test die niet gebonden (of vrije) kappa en lambda ketens in het serum detecteert een grote aanwinst.

Op basis van de hoeveelheid monoklonaal eiwit in serum en/of urine en het percentage klonale plasmacellen in het beenmerg, kan men vervolgens onderscheid maken tussen MM en verwante aandoeningen zoals MGUS en amyloidose door neerslag van lichte ketens. Eens de diagnose van MM vastligt is het erg belangrijk om na te gaan of de ziekte meteen dient te worden behandeld, of er daarentegen nog gecontroleerd kan worden afgewacht. Immers niet elke patiënt die voldoet aan de criteria voor MM, heeft onmiddellijk therapie nodig. Wanneer er echter sprake is van orgaanbeschadiging door skeletaantasting, hypercalcemie, verminderde nierfunctie, anemie, herhaalde infecties, of amyloidose, en wanneer voor deze bevindingen geen andere verklaring is, dan dient anti-myeloomtherapie te worden geïnitieerd. Actief of symptomatisch myeloom komt overeen met wat klassiek Salmon&Durie stadium II en

III wordt genoemd, terwijl asymptomatisch myeloom synoniem is voor Salmon & Durie Stadium I.

Skeletaantasting is zeer frequent bij MM, maar het traditionele "Kahler skelet" heeft een lage gevoeligheid. CT-scan en KST scan laten toe om de graad van skeletaantasting of de aanwezigheid van plasmocytengezwellen (plasmocytomen) buiten het skelet nauwkeuriger te evalueren dan met conventionele röntgenopnamen. PET is geen standaardonderzoek bij MM, doch kan bijkomende informatie geven in specifieke indicaties.

Prognostische factoren

Zoals bij de meeste tumoren heeft men ook bij MM het belang van prognostische factoren duidelijk beschreven. Eenvoudige testen zoals serum albumine, en β 2-microglobuline laten toe om laag-, intermediair en hoog-risico patiënten te onderscheiden. Cytogenetica is daarnaast wellicht één van de meest kritische prognostische factoren. Specifieke chromosomale afwijkingen zoals del(13q), t(4;14), del(17p) en hypodiploidie, zijn geassocieerd met een minder gunstige prognose, zeker als ze samen voorkomen, of geassocieerd zijn met een verhoogd β 2 microglobuline. (4,5)

Therapie

Zoals hoger beschreven dient niet elke patiënt met een verhoging in het paraproteïne meteen een anti-myeloomtherapie te krijgen. Patiënten met een MGUS zullen meestal nooit therapie nodig hebben, en bij patiënten met asymptomatisch myeloom dient gecontroleerd te worden afgewacht. Bovendien zijn de meeste behandelingen niet curatief, en derhalve zal te vroegtijdige therapie, naast het induceren van nevenwerkingen, ook soms de globale prognose van de patiënt kunnen verkorten.

Daarom vereist de behandeling van MM, net zoals de behandeling van elke maligniteit, een grondige kennis van de ziekte, haar natuurlijke verloop, de prognostische factoren, en de verschillende behandelingsmogelijkheden.

Genezing is op dit ogenblik nog niet mogelijk voor de meerderheid van de patiënten met MM. Zelfs wanneer met de gevoelige immunologische detectiemethoden geen M-proteïne meer wordt gedetecteerd, het aantal beenmergplasmocyten genormaliseerd is, en er geen nieuwe botletsels optreden (een toestand die men complete remissie noemt), is ziekterecidief na verloop van enkele jaren de regel. Dit

neemt niet weg dat er continue inspanningen gedaan worden om te streven naar genezing, of blijvende ziektecontrole.

De laatste jaren kan men alleszins toch spreken van een “revolutie” bij de behandeling van MM, en is een mediane overleving van bijna 10 jaar geen utopie meer. De verklaring hiervoor ligt vooral bij de introductie van autologe stamceltransplantatie, en meer recent de nieuwere behandelingen met de immunomodulatoren thalidomide en lenalidomide, en de proteasoomremmer bortezomib.

Chemotherapie

Tot op heden blijft chemotherapie een belangrijke hoeksteen in de behandeling van MM. De meest actieve cytostatica zijn de alkylantia: melphalan en cyclophosphamide.

Standaard chemotherapie

De best gekende standaard chemotherapie schema's zijn VAD (vincristine, adriamycine, dexamethasone) en melphalan-prednisone (MP). Deze zijn gedurende jaren de standaard aanvalsbehandeling geweest voor respectievelijk jongere en oudere MM patiënten. Ondertussen zijn deze schema's min of meer achterhaald geworden. De verklaring hiervoor is dat men zeer overtuigend heeft vastgesteld dat de combinatie van de traditionele aanpak (chemotherapie en/of hoge-dosis dexamethasone) met de nieuwe moleculen (thalidomide, lenalidomide, bortezomib) een additief of zelfs synergetisch anti-myeloom effect geeft. (6)

Hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie

Voor de alkylantia cyclophosphamide en melphalan weet men reeds meer dan 20 jaar dat er een duidelijk dosis-respons effect is op de myeloomcellen. Hierop is het concept van autologe stamceltransplantatie gebaseerd. Eenvoudigweg betekent dit hoge dosis chemotherapie gevolgd door reïfusie van lichaamseigen hematopoietische progenitorcellen ter herstel van de hematopoïese. Voor MM patiënten tot 65 jaar (ongeveer 40% van de globale MM populatie) blijft autologe stamceltransplantatie tot op heden de standaardbehandeling. Verschillende grote gerandomizeerde studies hebben overtuigend aangetoond dat zowel de respons, als de progressievrije en globale overleving met deze therapie significant toeneemt ten

opzichte van conventioneel gedoseerde chemotherapie. (7,8) Autologe stamceltransplantatie vereist een opname van gemiddeld een drietal weken, en gaat met tijdelijke onderdrukking van de hematopoïese en met mucositis gepaard. Maar deze nevenwerkingen zijn transiënt en reversibel, en uitgevoerd in een centrum met de nodige ervaring is de mortaliteit van een dergelijke procedure maximaal 2%. Bij patiënten die slechts een partiële ziekterespons bereiken na 1 autologe stamceltransplantatie, kan deze procedure na enkele maanden worden herhaald (zogenoeten tandem transplantatie). (9)

Allogene stamceltransplantatie

In tegenstelling met andere hematologische maligniteiten zoals acute leukemie, blijven de resultaten van allogene stamceltransplantatie relatief ontgoochelend bij MM. Voorlopig blijft het een behandeling voor een kleine subgroep van jongere patiënten (< 55-65j) met een beschikbare HLA-compatibele donor, een suboptimale respons na autologe stamceltransplantatie, en een hoge kans op snel recidief. (10)

De nieuwe molecules

Hieronder verstaat men de immunomodulatoren thalidomide en lenalidomide en de proteasoomremmer bortezomib. Deze moleculen oefenen niet alleen een rechtstreeks antitumoraal effect uit op de myeloomcel, maar zijn evenzeer werkzaam op het zogeheten tumorale micromilieu. Door verschillende mechanismen zoals: interferentie met adhesiereceptoren, met groeifactoren, nieuwe bloedvatvorming, en door beïnvloeding van het immuunsysteem, remmen ze ook op een onrechtstreekse wijze de groei van de myeloomcellen. Dit werkingsmechanisme verklaart bovendien waarom ze een additief of zelfs synergetisch effect hebben met conventionele behandelingen zoals chemotherapie en steroïden. (6)

De immunomodulatoren (IMiDs) thalidomide en lenalidomide

Thalidomide, vroeger gekend onder de naam Softenon[®], was 50 jaar geleden in meerdere landen beschikbaar als sedativum en als middel tegen zwangerschapsmisselijkheid. Enkele jaren later diende thalidomide echter van de markt te worden gehaald nadat de catastrofale teratogene eigenschappen van het geneesmiddel duidelijk waren geworden: ongeveer 10.000 kinderen werden geboren met ernstige verminkingen waaronder focomelie. De interesse in thalidomide is evenwel nooit verloren gegaan en ongeveer 10 jaar geleden werd zijn werkzaamheid

vastgesteld bij multipel myeloom. (11) Bij patiënten met refractair MM worden responspercentages van ongeveer 35% bereikt, met een gemiddelde responsduur van ongeveer één jaar. (12)

Na ongeveer 10 jaar ervaring met thalidomide bij MM, is het gebruik stilaan geëvolueerd naar combinatietherapie en eerstelijnsbehandeling. Combinatie met steroïden, eventueel nog aangevuld met chemotherapie (melfalan, cyclofosfamide) verhoogt het aantal responsen en verbetert de kwaliteit van de respons. Daarnaast is thalidomide ook opgeschoven van gebruik bij recidief myeloom naar eerstelijns therapie bij jongere patiënten (13), maar ook bij de niet-transplant kandidaten. Melphalan-prednisone (MP) vormde tot recent de 'gouden standaard' therapie voor oudere patiënten (>65jaar) of voor patiënten die geen hoge dosis chemotherapie kunnen verdragen. Verschillende multicentrische prospectieve gerandomiseerde studies hebben overtuigend aangetoond dat de combinatie van MP met thalidomide (zogeheten MPT) veel hogere responspercentages en een winst van bijna 12 maanden in ziektevrije overleving geeft. Daardoor kan een belangrijke winst in globale overleving optreden. Zelfs in vergelijking met een intensievere chemotherapie regime blijft MPT zijn superioriteit in deze oudere populatie behouden. (14,15)

Thalidomide is een zeer teratogene stof, zodat het product enkel kan voorgeschreven worden binnen een streng veiligheidsprogramma. Bij verlengd gebruik zijn gevoelsstoornissen thv de voeten en handen frekwent, en vaak een therapie-limiterende factor. Dosisreductie of definitief stoppen van de therapie zijn dan aangewezen gezien het onomkeerbare karakter van deze gevoelsstoornissen. Andere frekwente bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid en verstopping. (tabel 3) Wanneer thalidomide in combinatie met cortisone en/of chemotherapie wordt gegeven neemt het risico op veneuze thrombo-embolieën toe, en dient steeds profylaxe met lage dosis aspirine of laag-moleculair gewicht heparines te worden gegeven. (16)

Lenalidomide

Ondertussen zijn verschillende chemische analogen van thalidomide ontwikkeld. Lenalidomide (Revlimid[®]) is een krachtig thalidomide analoog dat sinds april 2008 ook in België is terugbetaald voor herval MM. Lenalidomide is krachtiger dan thalidomide, en wordt steeds in combinatie met dexamethasone "pulsen" gegeven. Het toxiciteitsprofiel van lenalidomide verschilt van thalidomide. Daling van witte bloedcellen (neutropenie), en bloedplaatjes (thrombopenie) zijn frekwent, terwijl

neuropathie nauwelijks optreedt. (17,18) Net zoals bij thalidomide is lenalidomide ook potentieel teratogeen, en dient ook thrombose profylaxe te worden gegeven. Het werkingsmechanisme van thalidomide en lenalidomide is niet identiek, en uit klinische studies blijkt ook geen volledige kruisresistentie tussen beide IMiDs te bestaan. Op korte termijn wordt verwacht dat ook lenalidomide zal opschuiven naar eerstelijnsbehandeling. Het is evenwel nog te vroeg om te speculeren dat met de opmars van lenalidomide, thalidomide volledig uit de eerstelijnsbehandeling van MM zal verdwijnen. Vergelijkend klinisch onderzoek is in uitvoering en zal hierop een antwoord kunnen geven.

De proteasoom inhibitor bortezomib

Het proteasoom is een multicatalytisch eiwitcomplex, en de belangrijkste weg voor degradatie van intracellulaire eiwitten.

Bortezomib (Velcade®) is een reversibele remmer van het 20S proteasoom en heeft een complexe werking op de overleving en groei van myeloomcellen. Reeds 5 jaar is bortezomib in België terugbetaald voor de behandeling van patiënten met recidief myeloom. In vergelijking met vroegere standaardtherapieën wordt met bortezomib een hoger responspercentage bereikt. Bovendien zijn de responsen dieper en meer duurzaam. (19,20) Net zoals voor thalidomide en lenalidomide, zijn de resultaten met bortezomib beter in combinatie met dexamethasone, eventueel nog aangevuld door chemotherapie. Bortezomib wordt, in tegenstelling met de IMiDs via inspuiting toegediend in een schema van 4 injecties per cyclus van 21 dagen. Het globale tolerantieprofiel is gunstig. De belangrijkste nevenwerkingen zijn: maag-darm nevenwerkingen (diarree of verstopping), vermoeidheid, tijdelijke daling van de bloedplaatjes, en vooral perifere neuropathie. In tegenstelling tot de neuropathie uitgelokt door thalidomide, is de neuropathie op bortezomib frekvent omkeerbaar, doch gaat ze vaker met pijn gepaard. Ook bortezomib is opgeschoven naar de eerstelijnsbehandeling in combinatie met melfalan en prednisone (VMP schema). Met deze combinatie worden responspercentages bereikt die vergelijkbaar zijn met wat men bij jongere patiënten met intensieve chemotherapie bereikt. Deze betere responsen vertalen zich ook in een duidelijke verlenging van progressievrije en globale overleving. (21) Sinds april 2009 is deze eerstelijns combinatie ook in België terugbetaald voor patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

Op basis van de gegevens met 'MPT' en 'VMP' is MP dus niet meer de standaard eerstelijnsbehandeling voor MM patiënten boven de 65-70 jaar, of jongere patiënten die omwille van een zwakkere algemene toestand niet voor intensieve chemotherapie in aanmerking komen. Voor de jongere patiënten die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie heeft het klassieke VAD regime ook afgedaan en wordt het beter vervangen door een schema op basis van thalidomide of bortezomib. Wanneer de resultaten van de internationale fase III studies bekend zijn, zal lenalidomide ongetwijfeld ook zijn plaats kunnen opeisen in de eerste lijnsbehandeling van zowel jongere als oudere MM patiënten

Radiotherapie

Botbeschadiging door een plasmocytoom, ernstige botpijnen door spontane fracturen of wervelindeukingen, en dreigende ruggemergcompressie zijn de belangrijkste indicaties voor lokale radiotherapie bij MM. Klassiek wordt een dosis van 20 tot 30 Gy toegediend.

Supportieve zorgen

Ondersteunende maatregelen zijn zeker zo belangrijk als de specifieke anti-myeloom therapie. Zoals hoger vermeld zijn skeletale complicaties frequente verwikkelingen bij MM. Deze verwikkelingen zijn het gevolg van een sterk verhoogde botafbraak en verminderde botaanmaak. Bisfosfonaten (BP) zijn nog steeds onmisbaar als adjuvante therapie bij MM met skeletaantasting. Zowel clodronaat als de krachtiger intraveneuze BP pamidronaat en zoledronaat worden bij MM gebruikt. De recente problematiek van 'bisfosfonaat-gerelateerde osteonecrose van de kaak' afgekort als BRONJ heeft evenwel het langdurig gebruik van de BP bij MM sterk getemperd. Actueel wordt de behandelingsduur meestal beperkt tot maximum 2 jaar. (22) Vertebroplastie, en de recente techniek van ballonkyfoplastie kunnen zeer doeltreffend zijn voor patiënten die geïnvalideerd zijn door wervelindeukingen.

Tot slot is naast optimalisatie van pijnstilling, beperking van het gebruik van potentieel nefrotoxische medicatie, preventie en snelle behandeling van infecties bij MM patiënten van heel groot belang.

Besluit

De vooruitzichten voor patiënten met MM zijn de voorbije jaren aanzienlijk verbeterd door een beter inzicht in het ontstaan van deze aandoening, maar vooral door de

introductie van een reeks nieuwe doeltreffende medicijnen. Bortezomib en de IMiDs thalidomide en lenalidomide zitten stevig verankerd in de huidige therapie schema's. Net zoals voor heel wat andere tumoren zijn er nog heel wat andere moleculen die veelbelovend zijn en getest worden in fase I en II studies. De uitdaging naar de toekomst is om de ideale combinatie voor deze medicaties voor de individuele patiënt te kunnen identificeren, en dit ook aan een prijs die voor de gemeenschap betaalbaar blijft. In elk geval is het een eer om een bevoorrechte getuige te mogen zijn hoe op korte tijd een ernstig invaliderende aandoening met een slechte prognose is geëvolueerd naar een behandelbare aandoening met langetermijnspectieven voor de meerderheid van de patiënten.

Referenties

1. Delforge M. De behandeling van multipel myeloom - State of the art. Tijdschr. voor Geneeskunde 2003; 59:260-5.
2. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006;134:573-89.
3. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:553-68.
4. Greipp PR, San Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-20.
5. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007;109:3489-95.
6. Anderson KC. Targeted therapy of multiple myeloma based upon tumor-microenvironmental interactions. Exp Haematol 2007;35:155-62.
7. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective , randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996;335:91-96.
8. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Blood 2000;95:7-11.

9. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-2502.
10. Crawley Ch, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007;109:3588-94.
11. Rajkumar SV. Thalidomide: Tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:899-903.
12. Singhal S, Mehta Y, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.
13. Cavo M, Zamagnie E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-39.
14. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
15. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 825-31.
16. Ghobrial I, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Supp Oncol* 2003;1:194-205.
17. Weber D, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
18. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
19. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A Phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
20. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
22. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-72.