

Anna Dmoszyńska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej w Lublinie

Postępy w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytozy

Advances in diagnosis and treatment of plasmacytoma

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska
 Klinika Hematoonkologii
 i Transplantacji Szpiku AM
 ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
 tel.: (081) 534 54 68, faks: (081) 534 56 05
 e-mail: annadmosz@o2.pl,
 hematol@free.med.pl

STRESZCZENIE

Szpiczak plazmocytozy jest wieloetapowo przebiegającą chorobą cechującą się rozrostem monoklonalnych plazmocytozy. Celem przedstawionej pracy jest przegląd najnowszych trendów w jego leczeniu. Autorzy przedstawili osiągnięcia terapeutyczne związane z zastosowaniem autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, następnej chemioterapii oraz nowych leków o wielokierunkowym działaniu wpływających na procesy apoptozy i angiogenezy, takich jak talidomid i jego analogi oraz inhibitor proteasomu, bortezomib w świetle najnowszych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, talidomid, lenalidomid, bortezomib, chemioterapia, badania kliniczne

ABSTRACT

Plasmacytoma (multiple myeloma) is characterised by monoclonal proliferation of plasma cells which are producing monoclonal immunoglobulin (M protein). Plasma cell tumor occurrence gives it the second place among hematological tumors. The disease develops in many stages. In the first stage the cells B becomes immortal due to chromosomes translocation in the immunoglobuline heavy chain locus. The time from the first incident to symptomatic disease lasts long and takes 20-30 years, so the average age of multiple myeloma detection is 65.

The most important risk factors are the levels of beta2 microglobulines and albumines, on which the prognostic classification is based.

Key words: multiple myeloma, thalidomide, lenalidomide, bortezomib, chemotherapy, clinical studies

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 Tom 3, nr 2, 69-76
 Copyright © 2007 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Szpiczak plazmocytozy (szpiczak mnogi) jest chorobą cechującą się rozrostem monoklonalnych plazmocytozy, które wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę (białko M) i jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem hematologicznym. Rozwój choroby jest wieloetapowy. W pierwszym etapie dochodzi do unieśmiertelnienia komórki B (najprawdopodobniej pamięci immunologicznej) w następstwie translokacji chromosomowych w regionie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin. Czas, jaki upływa od tego pierwszego zdarzenia do wystąpienia jawnych objawów choroby, jest długi i może wynosić 20-30 lat, dlatego średni wiek zapadalności na szpiczaka wynosi 65 lat.

Dysfunkcja narządowa nazwana akronimem CRAB [C — zwiększone stężenie wapnia > 10 mg/dl, R — stężenie kreatyniny > 2 mg/dl, A — anemia Hg < 10 g/dl, B — bone (osteoliza)] obejmuje główne objawy tej choroby. Kryteria rozpoznania przedstawiono w tabeli 1. W tabeli 2 przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Durie i Salmona. W tabeli 3 przedstawiono klasyfikację zmian kostnych wydolność nerek oraz okresy choroby w zależności od leczenia. W tabeli 4 przedstawiono okresy choroby. Zidentyfikowano wiele niekorzystnych czynników rokowniczych, z których bardzo ważne znaczenie mają stężenie β_2 mikroglobuliny (β_2m) i albumin, na podstawie których opracowano międzynarodową klasyfikację prognostyczną (tab. 5).

Tabela 1. Kryteria rozpoznania szpiczaka

Table 1. Diagnostic criteria for multiple myeloma

Kryteria duże

Obecność plazmocytołów w biopsji tkankowej

Plazmocyty w szpiku > 30%

Białko monoklonalne:

> 3,5 g/dl IgG

> 2,0 g/dl IgA

> 1,0 g/d. łańcuchy lekkie w moczu

Kryteria małe

Plazmocyty w szpiku 10–30%

Białko w surowicy w mniejszym stężeniu niż w kategoriach dużych

Ogniska osteolityczne w kościach

IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl, IgM < 50 mg/dl

Rozpoznanie

1 kryterium duże + 1 kryterium małe

3 kryteria małe, w tym 1 + 2

Rola transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych

Od wielu lat autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ABSCT, *autologous blood stem cell transplantation*) jest standardowym postępowaniem u chorych z *de novo* rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytołowym w wieku poniżej 65 roku życia. W tym roku mija 21 lat od wykonanej pierwszej autologicznej transplantacji szpiku. Obecnie rocznie wykonuje się w Europie ponad 8000 tych zabiegów.

Jest to jedyna metoda, która w sposób niebudzący wątpliwości wykazała wydłużenie całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z zastosowaniem standardowych chemioterapii (np. układu M₁ czy M₂) [1, 2].

Grupa francuska *Intergroupe Francophone du Myelome* (IFM) wykazała, że podwójna, autologiczna PBSCT zastosowana u chorych na szpiczaka powoduje dalsze wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z pojedynczą PBSCT [3, 4]. Główną zaletą transplantacji allogenicznej jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi” (GVM, *graft versus myeloma*), za który odpowiedzialne są immunokompetentne limfocyty dawcy [5]. Jednak mimo niewątpliwego postępu, jaki osiągnięto w ostatnich latach w terapii wspomagającej procedurę allogenicznej transplantacji, czyli stosowanie czynników wzrostowych, stymulujących granulopoezę, trombopoezę czy erytropoezę, antybiotyków o szerokim spektrum działania, leków przeciwwirusowych

Tabela 2. Stadia kliniczne zaawansowania choroby według Durie i Salmona

Table 2. The Durie-Salmon clinical staging system

Stadium I: mała masa nowotworowa (0,6 × 10¹² komórek/m²)

Plazmocyty w szpiku < 30 komórek jądrzastych

Stężenie wapnia w surowicy < 2,75 mmol/l

Stężenie Hb > 10,5 d/dl

Dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/d.)

Bez zmian kostnych lub pojedyncze ognisko osteolityczne

Białko M:

IgG < 50 g/l

IgA < 30 g/l

Igu (łańcuchy lekkie w moczu) < 4,0 g/d.

Stadium II: pośrednia masa nowotworowa (0,6–1,2 × 10¹² komórek/m²)

Objawy nieodpowiadające stadium I lub II

Stadium III: duża masa nowotworowa (1,2 × 10¹² komórek/m²)

Plazmocyty w szpiku > 60% komórek jądrzastych

Stężenie Hb < 8,5 g/dl

Stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l

Dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/d.

(> 4 mmol/d.)

Stężenie białka M:

IgG > 70 g/l

IgA > 50 g/l

Igu > 12,0 g/d.

oraz nowych leków przeciwwirusowych, procedura ta nadal wiąże się z dużą śmiertelnością wahającą się w przedziale 15–40% [4–7]. Z tego względu allogeniczny przeszczep jest zarezerwowany dla młodszych wiekiem chorych posiadających dawcę rodzinną. Spodziewano się, że wprowadzenie protokołu mieloablacyjnego o zredukowanej intensywności zdecydowanie poprawi wyniki leczenia [6]. W roku 2006 w czasopiśmie *Blood* francuska grupa badawcza IFM opublikowała wyniki prospektywnego badania porównującego podwójną autotransplantację z pojedynczą autotransplantacją z następową allotransplantacją o zredukowanej intensywności u chorych z *de novo* rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytołowym i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [2]. Grupy porównawcze liczyły odpowiednio 284 i 219 chorych. U wszystkich chorych w momencie rozpoznania stężenie β₂ mikroglobuliny było podwyższone oraz stwierdzano u nich delecję chromosomu 13. Po zakwalifikowaniu

Tabela 3. Klasyfikacja zmian kostnych, wydolności nerek i okresów choroby w zależności od leczenia**Table 3. Osteal changes, renal function and multiple myeloma stages depending of therapy****Stadia zmian kostnych**

Stadium 0 — bez zmian kostnych

Stadium 1 — osteoporoza

Stadium 2 — umiarkowane zmiany osteolityczne

Stadium 3 — liczne zmiany osteolityczne, zaawansowana destrukcja układu kostnego

Wydolność nerekA — chorzy bez niewydolności nerek, kreatynina \leq 176,9 mmol/l (2 mg%)B — chorzy z wartościami kreatyniny \geq 176,9 mmol/l (2 mg%)**Okresy choroby w zależności od leczenia**

Indukcja remisji

Faza stacjonarna *plateau*

Progresja choroby

Faza niekontrolowanego wzrostu

Tabela 4. Postacie choroby**Table 4. Types of multiple myeloma**Gammapatia monoklonalna o nieustalonym pochodzeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*)Mało agresywny szpiczak o powolnym przebiegu (*indolent myeloma*)„Tłący się” szpiczak plazmocytowy (*smouldering multiple myeloma*)

Aktywny szpiczak plazmocytowy

Białaczka plazmocytowa

do programu wszyscy pacjenci otrzymali 4 cykle VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), a następnie pierwszy autologiczny przeszczep, po czym następował podział na dwie grupy. Chorzy, którzy mieli dawcę rodzinnego, otrzymywali alloprzeszczep z protokołem o zredukowanej intensywności (RIT, *reduced-intensity allogeneic transplantation*) (protokół IFM9903), a chorzy nieposiadający dawcy otrzymywali drugi autologiczny przeszczep z dodatkiem przeciwciał monoklonalnych przeciwko interleukinie 6 lub bez nich (protokół IFM9904). Średni czas obserwacji wynosił 24 miesiące. Czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*) wyniósł

Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna**Table 5. International prognostic classification****Stadium 1 — średnie przeżycie 62 miesiące** $\beta 2m < 3,5$ mg/dlAlb $\geq 3,5$ g/dl**Stadium 2 — średnie przeżycie 44 miesiące** $\beta 2m < 3,5$ mg/dlAlb $< 3,5$ g/dllub $\beta 2m 3,5-5,5$ g/dl**Stadium 3 — średnie przeżycie 29 miesiące** $\beta 2m > 5,5$ mg/dl

dla IFM9903 35 miesięcy, a dla IFM9904 — 31,7 miesiąca. Całkowity czas przeżycia był dłuższy w grupie, która otrzymywała podwójny PBSCT (mediana 47,2 miesiąca) w porównaniu z grupą otrzymującą pojedynczy PBSCT i allotransplantację z protokołem o zredukowanej intensywności (mediana 35 miesięcy). Autorzy wnioskują, że skojarzenie autologicznego PBSCT z allogenicznym RIT nie wykazuje lepszej skuteczności niż podwójny przeszczep autologiczny [2], a przy tym jest procedurą droższą i obciążoną znacznym odsetkiem różnych powikłań.

Sun i wsp. [8] na mysim modelu szpiczaka wykazali, że jeśli w trakcie allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych jednocześnie podaje się bortezomib, to uzyskuje się całkowite zahamowanie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*), zachowując jednocześnie efekt GVM. Być może ta strategia poprawi wyniki allogenicznej transplantacji w szpiczaku plazmocytowym.

Postęp, jaki osiągnięto w ostatnich 10–15 latach w leczeniu szpiczaka plazmocytowego, możliwy był zarówno dzięki wprowadzeniu nowych leków, jak i lepszemu poznaniu biologii tej choroby i zidentyfikowaniu czynników rokowniczych.

Poznanie mechanizmów wzrostu komórki szpiczakowej, jej interakcji z komórkami mikrośrodowiska oraz zrozumienie zjawiska wielolekowej oporności spowodowały zmiany w podejściu terapeutycznym do tej choroby [9–11]. Istotne znaczenie dla rozrostu komórek szpiczakowych mają dwa procesy: angiogeneza mikrośrodowiska szpiku i apoptoza komórek nowotworowych [12]. Wśród dużej grupy nowych leków o wielokierunkowym działaniu wprowadzonych do leczenia szpiczaka są leki wpływające na proces apoptozy i angiogenezy. Do leków tych zalicza się talidomid i jego analogi oraz inhibitor proteasomu — bortezomib [13–15]. W tabeli 6 zestawiono nowe leki stosowane w leczeniu szpiczaka oraz mechanizmy ich działania.

Tabela 6. Nowe leki w szpiczaku plazmocytowym**Table 6. New medications in treatment of multiple myeloma****Leki wpływające na mikrośrodowisko**

Talidomid
 Lenalidomid
 Actimid
 Bortezomib
 As₂O₃

Leki wpływające na komórki

Inhibitor VEGF-R
 Przeciwciało anty CD 40
 Inhibitor FGF-RS
 Statyny

Leki przerywające przewodzenie sygnałów

Inhibitory McL-1
 Przeciwciało anty BCL-2
 Inhibitory kinaz tyrozynowych
 2MEC 2
 Inhibitory transferazy farnesylowej

Leki wspomagające

Dwufosfoniany
 RANK Fc
 Osteoprotegeryna
 Antagonista receptora MIP-1 α
 Erytropoetyna

Talidomid

Wprowadzone w ostatnich latach do terapii leki immunomodulacyjne, takie jak na przykład talidomid i jego analogi (lenalidomid, actimid) czy bortezomib poprawiły wyniki leczenia i być może przyczynią się do przedłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych (OS, *overall survival*) [16–18]. Leki te, wprowadzone do leczenia szpiczaka w drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku i na początku obecnego stulecia, wykazują inny mechanizm działania niż preparaty dotychczas stosowane [9, 13, 17].

Pierwszym lekiem, którego zastosowanie wiązało się z przełomem w leczeniu odpornej/nawrotowej postaci szpiczaka, był talidomid. Lek ten wprowadzono do lecznictwa w połowie lat 50. jako preparat uspakajający, ale już na początku lat 60. przedstawiono pierwsze doniesienia o jego teratogennym działaniu nawet po zażyciu 1–2 tabletek i szybko wycofano go z lecznictwa. Talidomid (TAL) hamuje angiogenezę mikrośrodowiska szpiku, wywołuje apoptozę komórek szpiczakowych. Mimo wielu prac dotyczących me-

Tabela 7. Mechanizm działania talidomidu**Table 7. Thalidomide — mode of acting**

Zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczakowych i komórkach podścieliska szpiku (CD 11a, CD 11b, CD 11c, CD 18)

Immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin wydzielonych przez limfocyty T (IL-1 β , IL-6, IL-2, IFN- γ)

Zwiększenie wytwarzania IL-4, IL-5, IL-8

Hamowanie wytwarzania IL-12 i TNF

Synergistyczne działanie z CD 28 w przewodzeniu sygnałów komórkowych

Hamowanie angiogenezy (obniża VEGF, bFGF)

Zwiększenie liczby limfocytów T CD 8+

Zwiększenie ekspresji markerów aktywacji limfocytów T (CD 25, CD 69)

chanizmu przeciwszpikowego nie poznano do końca działania TAL. W tabeli 7 przedstawiono opisane dotychczas mechanizmy działania.

W lubelskiej Klinice Hematoonkologii Akademii Medycznej talidomid po raz pierwszy zastosowano w 1999 roku [19]. Długoterminowe wyniki leczenia opublikowano w 2004 roku w *British Journal of Cancer* [20]. W grupie 234 chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka plazmocytoowego odpowiedź na leczenie obserwowano u 55,1% pacjentów (CR + PR). Czynnikiem, który determinował odpowiedź na talidomid było stężenie albumin przed rozpoczęciem leczenia TAL, natomiast stężenie β_2 mikroglobuliny nie korelowało z odpowiedzią na leczenie.

Lepsze wyniki leczenia uzyskuje się, łącząc TAL z innymi lekami. Palumbo i wsp. [21] w badaniu III fazy porównującym talidomid + melfalan + deksametazon z klasycznym układem M₁ (melfalan + deksametazon) wykazali, że odsetek remisji całkowitych w ramieniu z TAL wyniósł 27,7%, a w M₁ 5,4% i różnica ta była statystycznie istotna. Podobne wyniki przedstawiła grupa francuska IFM [22] oraz Terpos i wsp. [23], którzy konkludują, że układ M₁ + talidomid powinien być standardem leczenia chorych w wieku powyżej 65 lat, których nie można zakwalifikować do wysokodawkowej chemioterapii i PBSCT. Dimopoulos i wsp. [24] stosując układ cyklofosfamid + talidomid podawany w sposób przerywany, uzyskali odpowiedź u 72% chorych, w tym u 10% wystąpiła remisja całkowita. Lek podawano w dniach 1.–4. i 14.–18. w cyklu 28-dniowym. Należy podkreślić, że schemat ten stosowano w grupie chorych z niedawno zdiagnozowaną chorobą w wieku powyżej 75 lat (75–85, śr. 78 lat). Objawy niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia, to zaparcia (30%), senność (35%), drze-

nia mięśniowe (25%), bóle głowy (10%), powikłania zakrzepowe (10%), obwodowa polineuropatia (10%). Objawy te odnotowano u znacznie mniejszego odsetka chorych niż w przypadku stosowania talidomidu *a'la longue*. Ten przerywany sposób podawania TAL skutkowało także mniejszym odsetkiem powikłań zakrzepowych i neurologicznych, które często zmuszają do zaprzestania leczenia [24]. Grupa IFM wykazała ponadto, że u chorych powyżej 65 roku życia z niedawno zdiagnozowanym szpiczakiem dodanie talidomidu + układ M_1 powoduje lepszy efekt leczniczy niż zastosowanie samego układu M_1 [22].

Offidani i wsp. [25] stosując układ ThaDD (talidomid + + deksametazon + pegylowana liposomalna doksorubicyna) u chorych nowozdiagnozowanych w wieku powyżej 65 lat, aż u 34% z nich uzyskali remisję całkowitą, u 14% prawie całkowitą, u 30% bardzo dobrą częściową remisję, u 30% częściową i u 10% odpowiedź minimalną, co daje 98% odpowiedzi terapeutycznych. W ciągu 3 lat obserwacji czas do wystąpienia progresji (TTP, *time to progression*), EFS i OS wyniosły odpowiednio 60%, 50%, 74%. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 14%.

Lenalidomid

Analog talidomidu CC5013, nazwany później lenalidomidem (nazwa handlowa Revlimid) wykazuje znacznie silniejsze działanie niż talidomid, a przy tym jest pozbawiony groźnych działań niepożądanych związanych z terapią TAL. W badaniach *in vitro* wykazano, że lenalidomid (LEN) działa ponad 500-krotnie (200–50 000 razy) silniej od talidomidu w aspekcie hamującego wytwarzania cytokin proangiogennych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumour necrosis factor*), interleukina 6 (IL-6), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basal fibroblast growth factor*) [14].

Richardson i wsp. [26] w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy z LEN podawanym doustnie w dawce 30 mg/d. od 1 do 21 uzyskali odpowiedź terapeutyczną u 25% chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka plazmocytowego.

W badaniu wielośrodowym III fazy Dimopoulos i wsp. [14] oceniali efekt leczenia LEN z deksametazonem (DEX) w porównaniu z monoterapią wysokodawkowym DEX, u chorych z oporną postacią szpiczaka plazmocytowego. W ramieniu A chorzy otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/d. w dniach 1.–21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/d. w dniach 1.–4., 9.–12. i 17.–20. W ramieniu B stosowano DEX w takiej samej dawce + placebo. Cykle powtarzano co 28 dni. Mediana czasu do progresji wynosiła w ramieniu A 13,3 miesiąca, a w ramieniu B — 5,5 miesiąca, różnica była wysoce znamienna statystycznie. Odpowiedź na leczenie w ramieniu A obserwowano u 60% chorych, a w ramieniu B u 22% badanych. Powikłania za-

krzepowe w grupie A wystąpiły u 8,5% chorych, a w grupie B u 4,5% badanych.

Rajkumar i wsp. [27] u chorych z niedawno zdiagnozowanym szpiczakiem, stosując skojarzone leczenie LEN + + DEX u 35 chorych, aż u 91% [23] z nich uzyskali odpowiedź leczniczą. Obecnie w Stanach Zjednoczonych prowadzi się dwa badania obejmujące większą grupę chorych, których celem jest ocena układu LEN + DEX u nowozdiagnozowanych chorych.

Bortezomib

Bortezomib (nazwa handlowa Velcade) jest nowym lekiem przeciwnowotworowym o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, który w sposób selektywny i odwracalny hamuje enzymy wchodzące w skład kompleksu proteasomu. Proces hamowania proteasomu zaburza czynność licznych wewnątrzkomórkowych białek niezbędnych dla prawidłowej funkcji komórki [13, 18]. Bortezomib (Velcade) wywiera wielokierunkowe działanie na mechanizmy regulacyjne komórek nowotworowych i w konsekwencji hamuje ważne procesy odpowiedzialne za proliferację komórek szpiczakowych. W tabeli 8 przedstawiono podstawowe mechanizmy działania bortezomibu.

Bardzo ważną cechą tego leku jest zwiększenie wrażliwości komórek szpiczakowych na leki cytostatyczne. Odnotowano również, że bortezomib wykazuje synergistyczne działanie z deksametazonem, talidomidem i jego nowymi analogami [14, 28, 29]. Interesujące wyniki badań przedstawili Richardson i wsp. [30], stosując lenalidomid w połączeniu z bortezomibem. Autorzy ci uzyskali u chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii odpowiedź u 59% pacjentów, w tym u 12% odnotowali całkowitą remisję (CR, *complete remission*) oraz prawie całkowitą remisję (nCR, *near complete remission*).

W badaniach Polskiej Grupy Szpiczakowej [31] obejmujących 64 chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem

Tabela 8. Mechanizm działania bortezomibu

Table 8. Bortezomib — mode of acting

Bezpośrednio indukuje apoptozę komórek szpiczaka plazmocytowego

Hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w komórkach szpiczaka i mikrośrodowiska szpiku

Zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych na komórkach szpiczaka i w konsekwencji adhezję do komórek podścieliska szpiku

Blokuje syntezę i międzykomórkowe oddziaływanie IL-6, będącej podstawowym czynnikiem wzrostu komórek szpiczakowych

plazmocytozym odpowiedź na monoterapię bortezomibem uzyskano u 47,5% chorych i była ona większa niż w badaniu SUMMIT Richardsona i wsp. [32]. Autorzy ci, stosując ten sam schemat leczenia, uzyskali odpowiedź u 33% badanych. Różnica ta może wynikać z wcześniejszego zastosowania leku w badaniu polskim, do którego kwalifikowano chorych wcześniej otrzymujących mniej niż 6 linii leczenia. W badaniu SUMMIT liczba ta wahała się od 2 nawet do 15 linii leczenia. W polskim badaniu zdecydowana większość chorych (90%), którzy odpowiedzieli na leczenie przeżyła 12 miesięcy, a mediana EFS wyniosła 9 miesięcy, natomiast w grupie odpornej na leczenie bortezomibem tylko 43% pacjentów przeżyło 12 miesięcy. Analiza działań niepożądanych wskazuje na dobre bezpieczeństwo tego leku. Większość objawów niepożądanych miała lekki, przemijający przebieg. Największym problemem była neuropatia obwodowa, która wystąpiła u 37,5%, w tym u 9% chorych miała ciężki przebieg wymagający przerwania terapii.

Lek stosowano zarówno u chorych jako leczenie drugiej, trzeciej linii, jak i w leczeniu pierwszoliniowym [18, 33]. Mimo że odsetek uzyskanych odpowiedzi u chorych nowozdiagnozowanych był znacząco większy (83% vs. 35%), to czas wolny od objawów choroby nie był dłuższy. Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) nie poleca stosowania bortezomibu w monoterapii u chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Zaleca też, aby bortezomib stosowano tylko w próbach klinicznych. To zalecenie budzi wiele kontrowersji, gdyż bortezomib jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie do leczenia opornych postaci szpiczaka.

Wielkie nadzieje wiąże się ze skojarzeniem bortezomibu z talidomidem, lenalidomidem, melfalanem czy liposomalną doksorubicyną [28, 34]. Największy odsetek odpowiedzi (94%) uzyskano u chorych nowozdiagnozowanych, u których bortezomib skojarzony był z liposomalną doksorubicyną i deksametazonem. Mateos i wsp. [35] stosując układ M_1 w skojarzeniu z bortezomibem u chorych powyżej 65 roku życia, uzyskali odpowiedź u 89% chorych, w tym CR u 32%. Bardzo istotne było, że autorzy ci u chorych źle rokujących z translokacją t (4:14) i t (14:16) uzyskali 100% odpowiedzi. Krótka jeszcze okres obserwacji nie pozwala stwierdzić, czy to postępowanie wydłuży całkowity czas przeżycia.

Mimo przekonania wielu badaczy, że uzyskanie CR przekłada się na wydłużenie OS chorych na szpiczaka plazmocytozowego, w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych leków nie uzyskano takich dowodów, które by to przekonanie potwierdzały. Nie ustalono również, w jakiej sekwencji należy aplikować nowe leki. Prowadzone na całym świecie badania z nowymi lekami powinny dostarczyć przekonujących danych na temat rzeczywistej wartości nowych preparatów.

Podsumowanie

U chorych z niedawno rozpoznany szpiczakiem plazmocytozowym przed rozpoczęciem leczenia należy odpowiedzieć na kilka pytań:

- czy chory wymaga natychmiastowego leczenia? Chorzy z gammopatią monoklonalną (MGUS) oraz postacią tłącą szpiczaka (*smouldering*) powinni być raczej obserwowani niż agresywnie leczeni;
- jeśli chory wymaga leczenia, to czy można go zakwalifikować do wysokodawkowej chemioterapii i autotransplantacji komórek macierzystych (PBSCT)?
- jeśli jest kandydatem do wysokodawkowej chemioterapii i PBSCT, jaki schemat mobilizujący należy zastosować?
- jeśli nie kwalifikuje się do wysokodawkowej chemioterapii i PBSCT, jakie powinno być obecnie leczenie pierwszoliniowe?

Wydaje się, że u większości nowozdiagnozowanych chorych można rozpocząć preterapię deksametazonem przez okres 1–2 miesięcy i w tym czasie określić biochemiczne i genetyczne czynniki rokownicze, takie jak: ploidia, delecja chromosomu 13, translokacja 4:14 i 14:16. Pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi należy, o ile to możliwe, włączyć do badań klinicznych z nowymi lekami, a u chorych ze standardowym ryzykiem dołączyć do deksametazonu talidomid i cyklofosfamid lub melfalan.

Niezwykle ważny dla komfortu chorego jest fakt, że większość nowych leków immunomodulujących można przyjmować doustnie. Unika się w ten sposób konieczności zakładania centralnych wkłuc, ciągłej kilkudniowej infuzji leków (jak to konieczne jest w przypadku schematu VAD), co skutkuje powikłaniami infekcyjnymi i zakrzepowymi. Ponadto stosowane często w układach wielolekowych antracykliny są kardiotoksyczne, co u chorych w starszym wieku może być niebezpieczne. Obecnie w wielu ośrodkach hematologicznych zrezygnowano z terapii VAD, zastępując ją układami doustnymi, na przykład CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon), MPT (melfalan + prednizon + talidomid) lub BLT-D (klarytromycyna + talidomid + deksametazon). Aktualnie zalecaną dawką talidomidu jest 100–200 mg na dobę, co znacznie zmniejsza objawy niepożądane występujące przy większych dawkach TAL, jednocześnie nie zmniejszając skuteczności leczenia. Oprócz omówionych w artykule leków doustnych w próbach klinicznych stosuje się nowe preparaty doustne, które w najbliższym czasie powiększą możliwości terapeutyczne u chorych na szpiczaka. W tabeli 9 zestawiono obecnie stosowane nowe leki w terapii doustnej.

Na rycinie 1 przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z niedawno rozpoznany szpiczakiem plazmocytozowym.

Tabela 9. Wskazania do stosowania leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytoowym

Table 9. Indications for immunomodulatory drugs in multiple myeloma treatment

Lek	Mechanizm działania	Leczenie pierwszoliniowe	Leczenie opornych postaci
Talidomid	Hamuje angiogenezę i apoptozę	Tak	Tak
Lenalidomid	Hamuje angiogenezę i apoptozę	Tak	Tak
R115777 (zarnestra)	Inhibitor RAS/RAF/MAPK	Nie	Tak
NVP-ADW742	Inhibitor receptora insulinopochodnego czynnika wzrostu	Nie	Tak
CHIR-258	Inhibitor receptora 3 fibroblastycznego czynnika wzrostu	Nie	Tak

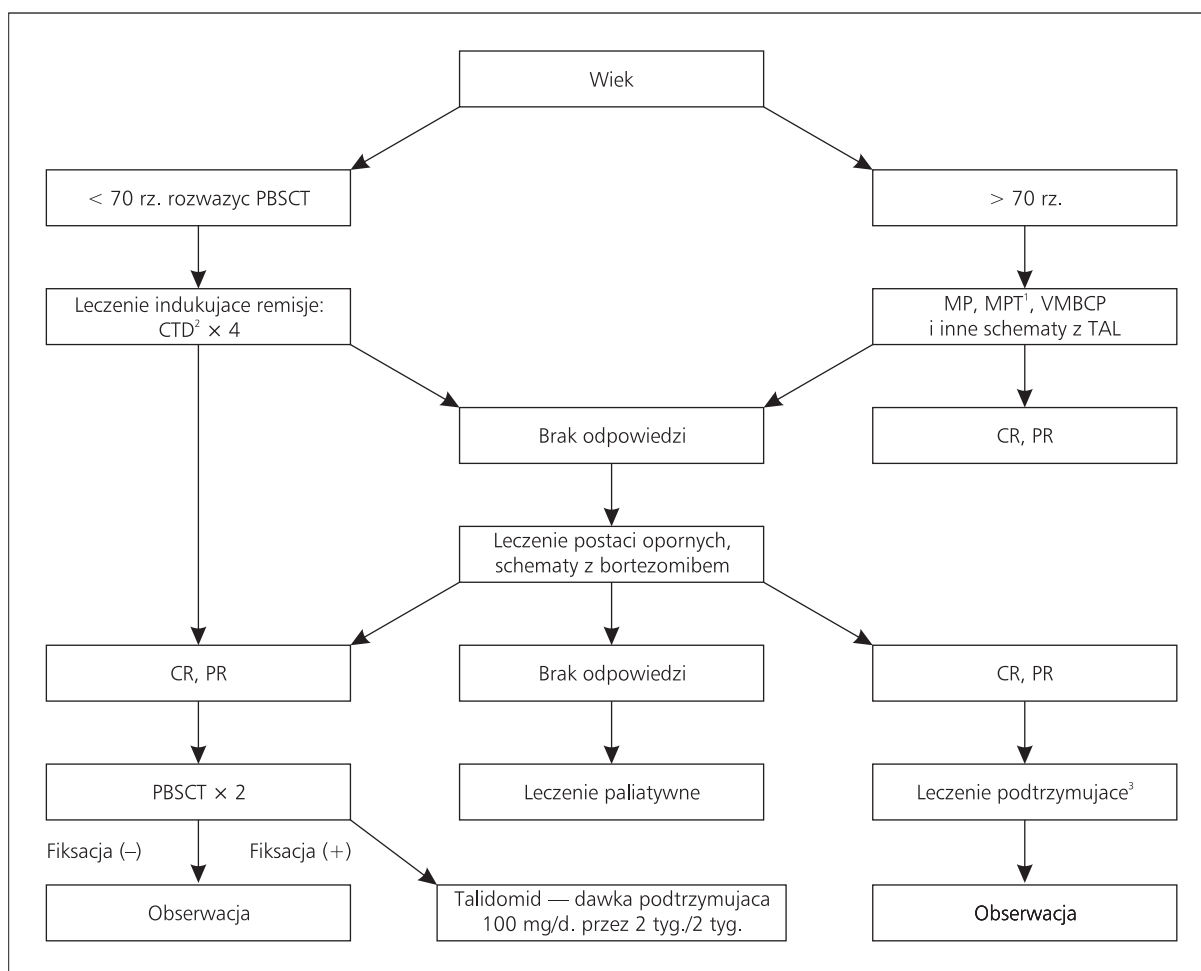
Rycina 1. Algorytm postępowania u chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym; ¹CTD — cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; ²MPT — melfalan + prednizon + talidomid; ³u młodszych chorych rozważyć PBSCT

Figure 1. Management in newly diagnosed multiple myeloma

Piśmiennictwo

- Barlogie B., Tricot G., Rasmussen E. i wsp. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and post transplantation consolidation therapies. *Blood* 2006; 107: 2633–2638.
- Garban F., Attal M., Michallet M. i wsp. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM 99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM 99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474–3484.
- Attal M., Harousseau J.L., Facon T. i wsp. Single vs. double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 2495–2502.
- Moreau P., Hulin C., Garban F. i wsp. Tandem autologous stem cell transplantation in high risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM99-04 protocol. *Blood* 2006; 107: 397–403.
- Kröger N., Shimoni A., Zagrivnaja M. i wsp. Low dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004; 104: 336–363.
- Crawley C., Lalancette M., Szydlo R. i wsp. Outcomes for reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105: 4532–4539.
- Lokhorst H.M., Wu K., Verdonck L.F. i wsp. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 4362–4364.
- Sun K., Welniak L.A., Panoskalis-Mortari A. i wsp. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft versus tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 8120–8125.
- Anderson K.C. The role of immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Semin. Hemat.* 2003; 40 (supl. 4): 23–32.
- Barlogie B., Desikan R., Eddlemon P. i wsp. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factor in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492–494.
- Dmoszyńska A. Terapie celowane w szpiczaku plazmocytozym. *Acta Haemat. Pol.* 2005; 36: 52–58.
- Dmoszyńska A., Podhorecka M., Mańko J., Bojarska-Junak A., Skomra D. The influence of thalidomide therapy on secretion of cytokines, immunophenotypes, BCL-2 expression and microvessel density in patients with resistant or relapsed multiple myeloma. *Neoplasma* 2005; 52: 91–97.
- Cavo M. Proteasome inhibitor bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 8: 1341–52.
- Dimopoulos M.K., Spencer A., Attal M. i wsp. Study of lenalidomide plus dexamethasone vs dexamethasone alone in relapsed or refractory MM: results of a phase 3 study. *Blood* 2005; 106: 6a.
- Dubois D., Dhavan R., van de Velde H. i wsp. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 976–982.
- Cavo M., Baccarani M. The changing landscape of myeloma therapy. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 1076–1078.
- Skotnicki A.B., Dmoszyńska A., Jurczyszyn A., Wolska-Smołek T. Nowe możliwości terapeutyczne w szpiczaku mnogim. *Acta Haemat. Pol.* 2006; 37 (supl. 1): 18–34.
- Weber D. Lenalidomide and other IMiDs. Proceedings of the 10th International Multiple Myeloma Workshop, Sydney, Australia. *Haematologica* 2005; S1 PL5.02.
- Hus M., Dmoszyńska A., Soroka-Wojtaszko M. i wsp. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2001; 86: 404–408.
- Hus I., Dmoszyńska A., Mańko J. i wsp. An evaluation of factors preceding long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma. *Brit. J. Cancer* 2004; 91: 1873–1879.
- Palumbo A., Bertola A., Musto P. i wsp. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. *Blood* 2004; 104: 63a.
- Facon T., Mary J., Harousseau J.L. i wsp. Superiority of melphalan — prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstract 18S.
- Terpos F., Mihou D., Szydlo R. i wsp. The combination of intermediate doses of thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patients with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes abnormal bone remodeling, through the reduction of sRANK/osteoprotegerin ratio. *Leukemia* 2005; 11: 1969–1976.
- Dimopoulos M.A., Hamilos G., Zomas A. i wsp. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol. J.* 2004; 5: 112–117.
- Offidani M., Corvatta L., Piersantelli M.N. i wsp. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 2159–2172.
- Richardson P.G., Jagannath S., Hussein M. i wsp. A multi-center, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 105a: 1565 (abstract).
- Rajkumar V.S., Blood E., Vesole D. i wsp. Phase III clinical trial of lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma — ECOG study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–436.
- Harousseau J.L., Attal M., Coiteux V. i wsp. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: abstract 16S.
- Wolf J.L., Leblanc A.L., Battelman D.S. i wsp. Utility of bortezomib retreatment among patients with refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstract 18S.
- Richardson P.G., Jagannath S., Colson K. Optimizing the efficacy and safety of bortezomib in relapsed multiple myeloma. *Clin. Adv. Hemat. Oncol.* 2006; 4: supl. 13.
- Walter-Croneck A., Dmoszyńska A., Skotnicki A. i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozy — doświadczenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. *Acta Haemat. Pol.* 2006; 37: 125–134.
- Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed refractory myeloma. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
- Morgan G.J., Krishnan B., Jeaner M., Davies F.E. Advances in oral therapy for multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 316–325.
- Voorhees P.M., Orlowski R.Z. Emerging role of novel combinations for induction therapy of multiple myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 33–42.
- Mateos M.V., Hernandez J.M., Hernandez M.T. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–2172.