pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona i

SZPICZAK MNOGI
kompleksowa diagnostyka i terapia

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona ii

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona iii

SZPICZAK MNOGI
kompleksowa diagnostyka i terapia

pod redakcją
A. Jurczyszyna i A.B. Skotnickiego

WGÓRNICKI
WYDAWNICTWO MEDYCZNE

Wrocław 2010

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona iv

Autorzy:
Marta Banach, Barbara Bochenek, Iwona Chmielarczyk-Koszykowska, Ryszard Czepko, Anna Dmoszyńska, Ryszard Drożdż, Dominik Dytfeld, Krzysztof J. Filipiak, Paweł Grzesiowski, Jerzy Hołowiecki, Andrzej Jakubowiak, Zbigniew Janeczko, Artur Jurczyszyn, Marcin Kieres, Mieczysław Komarnicki, Mariola Kosowicz, Justyna Makowska-Wąs, Bogdan Małkowski, Tomasz Ogórka, Katarzyna Pudełek, Małgorzata Raźny, Marian Reinfuss, Grzegorz Rymkiewicz, Aleksander B. Skotnicki, Beata Stella-Hołowiecka, Tomasz P. Stompór, Krzysztof Suchnicki, Tomasz Szaporów, Sebastian Szmit, Piotr Wojciechowski, Renata Zaucha, Jan M. Zaucha, Joanna Zdziarska

Redakcja naukowa książki:
dr med. Artur Jurczyszyn, prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

© Copyright by Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2010
© Copyright for the first edition by Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiejkolwiek formie bez uprzedniej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także sporządzania fotokopii, mikrofilmów, nagrywania oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Informacje zawarte w publikacji są kierowane do lekarzy. Autorzy i wydawca dołożyli wszelkich starań, aby dane dotyczące wymienionych w publikacji produktów leczniczych były zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, zaleceniami w zakresie dawkowania i środkami ostrożności. Ze względu na stały postęp badań naukowych prosimy czytelników, aby przed zastosowaniem określonego produktu leczniczego zapoznali się z pełną informacją o leku udostępnioną przez producenta.

ISBN: 978-83-61257-29-5

Górnicki Wydawnictwo Medyczne, ul. Grunwaldzka 90
50-357 Wrocław, tel. 71 328 08 43, faks 71 328 11 67
e-mail: zamowienia@gornicki.pl
www.gornicki.pl

Redakcja i korekta: Małgorzata Gorczyńska, Elżbieta Filipczuk
Projekt okładki: Tymon Wodnicki
Opracowanie ilustracji i skład: Projectus, tel./faks 71 796 40 94
Druk i oprawa: Drukarnia LCL Dystrybucja sp. z o.o.

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona v

AUTORZY MONOGRAFII

Dr med. Marta Banach
Zakład Neurofizjologii Klinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Mgr farm. Barbara Bochenek
Katedra Farmakognozji CM Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dr med. Iwona Chmielarczyk-Koszykowska
Oddział Paliatywny 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie

Dr hab. med. Ryszard Czepko
Oddział Neurochirurgii Podhalańskiego Szpitala Specjalistycznego w Nowym Targu

Prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska
Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr hab. med. Ryszard Drożdż
Zakład Diagnostyki Medycznej CM Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dr med. Dominik Dytfeld
Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
Comprehensive Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr med. Paweł Grzesiowski
Zakład Profilaktyki Zakażeń i Zakażeń Szpitalnych Narodowego Instytutu Leków w Warszawie

Prof. dr hab. med. Jerzy Hołowiecki
Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach,
Oddział Transplantacji Szpiku i Leczenia Chłoniaków Kliniki Onkologii Klinicznej
i Doświadczalnej

Dr med. Andrzej Jakubowiak
Comprehensive Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Prof. dr hab. med. Zbigniew Janeczko
Katedra Farmakognozji CM Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dr med. Artur Jurczyszyn
Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Mgr Marcin Kieres

Prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki
Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Mgr Mariola Kosowicz
Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mgr farm. Justyna Makowska-Wąs
Katedra Farmakognozji CM Uniwersytetu Jagiellońskiego

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona vi

Dr med. Bogdan Małkowski
Zakład Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy;
Zakład Pozytronowej Tomografii Emisyjnej i Diagnostyki Molekularnej CM w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Mgr farm. Tomasz Ogórka
Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Dr med. Katarzyna Pudełek
Klinika Nowotworów Jamy Brzusznej Centrum Onkologii
Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Lek. med. Małgorzata Raźny
Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych WSS im. Rydygiera w Krakowie

Prof. dr hab. med. Marian Reinfuss
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

Dr med. Grzegorz Rymkiewicz
Procownia Cytometrii Przepływowej Zakładu Patologii Centrum Onkologii
Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki
Katedra i Klinika Hematologii CM Uniwersytetu Jagiellońskiego

Dr hab. med. Beata Stella-Hołowiecka
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Dr hab. med. Tomasz P. Stompór
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytytu Warmińsko-Mazurskiego

Dr med. Krzysztof Suchnicki
Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku
we Wrocławiu

Mgr Tomasz Szaporów

Dr med. Sebastian Szmit
I Katerda i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr med. Piotr Wojciechowski
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Dr hab. med. Renata Zaucha
Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Dr hab. med. Jan M. Zaucha
Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Propedeutyki Onkologii Gdyńskiego Centrum
Onkologii, Oddział Chemioterapii, Szpital Morski w Gdyni

Lek. med. Joanna Zdziarska
Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona vii

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne ix
Aleksander B. Skotnicki, Artur Jurczyszyn

Preface xi
Robert A. Kyle

Recenzja książki xii
Lidia Usnarska-Zubkiewicz

Recenzja książki xiii
Grzegorz Mazur

1. Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. Epidemiologia, patogeneza, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby 1
Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki
2. Charakterystyka histopatologiczna, cytologiczna i immunofenotypowa nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych 17
Grzegorz Rymkiewicz
3. Zmiany cytogenetyczne oraz molekularne w szpiczaku mnogim 31
Jan M. Zaucha, Renata Zaucha
4. Zaburzenia białkowe u chorych ze szpiczakiem – rola oznaczania wolnych łańcuchów lekkich w surowicy 55
Ryszard Drożdż
5. Zmiany immunologiczne oraz zaburzenia odporności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim 71
Krzysztof Suchnicki
6. Znaczenie badań PET/TK w diagnostyce szpiczaka 85
Bogdan Małkowski
7. Powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz inne zaburzenia hemostazy w szpiczaku mnogim 95
Joanna Zdziarska
8. Nerkowe manifestacje szpiczaka mnogiego 109
Tomasz P. Stompór
9. Uszkodzenia mięśnia sercowego po antracyklinach 127
Sebastian Szmit, Krzysztof J. Filipiak
10. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego 149
Artur Jurczyszyn

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona viii

11. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego w roku 2010 165
Anna Dmoszyńska

12. Interakcje lekowe w kompleksowej terapii szpiczaka mnogiego 183
Tomasz Ogórka

13. Talidomid – 10 lat własnych doświadczeń 191
Anna Dmoszyńska

14. Rola transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego 207
Jerzy Hołowiecki, Beata Stella-Hołowiecka

15. Szczepienia ochronne u pacjentów ze szpiczakiem leczonych wysokodozowaną chemioterapią wspartą przeszczepieniem szpiku kostnego 233
Paweł Grzesiowski

16. Radioterapia radykalna i paliatywna w szpiczaku plazmocytowym 247
Katarzyna Pudełek, Marian Reinfuss

17. Zabiegi neurochirurgiczne ze szczególnym uwzględnieniem wertebroplastyki kręgosłupa u chorych ze szpiczakiem 259
Ryszard Czepko

18. Leczenie ortopedyczne w szpiczaku mnogim 269
Piotr Wojciechowski

19. Szpiczakowa choroba kostna. Leczenie wspomagające – zastosowanie bisfosfonianów 289
Małgorzata Raźny

20. Polineuropatia motoryczna oraz sensoryczna w szpiczaku mnogim – powikłania po leczeniu talidomidem i bortezomibem. Rola badań neurofizjologicznych 305
Marta Banach

21. Resweratrol w terapii szpiczaka mnogiego 319
Justyna Makowska-Wąs, Barbara Bochenek, Zbigniew Janeczko

22. Rehabilitacja i zaopatrzenie ortopedyczne pacjentów ze szpiczakiem mnogim 337
Tomasz Szaporów, Marcin Kieres

23. Leczenie paliatywne i przeciwbólowe w szpiczaku mnogim 343
Iwona Chmielarczyk-Koszykowska

24. Świadome życie w chorobie i leczeniu 361
Mariola Kosowicz

25. Przyszłość terapii szpiczaka na podstawie analizy badań klinicznych faz I, II i III. Gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy w ciągu najbliższych 10 lat? 373
Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki, Andrzej Jakubowiak

Indeks 397

Notatki 405

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona ix

SŁOWO WSTĘPNE

Szpiczak mnogi jest chorobą hematologiczną wykraczającą poza zaburzenia w szpiku kostnym i krwi obwodowej, ponieważ jego następstwa obejmują zmiany w zakresie układu immunologicznego, kostnego, naczyń krwionośnych, nerek oraz układu nerwowego. W związku ze złożoną patogenezą tej choroby i wielonarządowymi skutkami w kompleksowym, a więc najbardziej skutecznym leczeniu zaproszenie do współpracy innych specjalistów wydaje się stwarzać szansę osiągnięcia optymalnego wyniku terapii i sprawowania długotrwałej opieki.

Dzięki coraz skuteczniejszej terapii prowadzonej lekami o różnym mechanizmie działania udało się w sposób istotny przedłużyć życie chorym, jednak u niektórych z nich pojawiły się problemy zdrowotne, wymagające opieki ze strony różnych specjalistów. Przygotowana monografia ma odpowiedzieć na potrzeby pacjentów i leczących ich lekarzy oraz pomóc w rozwiązaniu problemów powstających w czasie prowadzonej nowoczesnej terapii.

Autorzy poszczególnych rozdziałów pochodzą z różnych ośrodków w całej Polsce i przyjęli zaproszenie do opracowania tematów, które przedstawili na comiesięcznych spotkaniach w Klinice Hematologii CM UJ w Krakowie, aby podzielić się swoim doświadczeniem oraz wiedzą w reprezentowanych przez siebie specjalnościach.

Bardzo dziękujemy autorom rozdziałów za szczegółowe i terminowe opracowanie tematów, a recenzentom za wnikliwą ocenę poszczególnych tekstów. Liczymy na życzliwe przyjęcie tej książki i wierzymy, że przyczyni się ona do jeszcze lepszej opieki nad chorymi ze szpiczakiem mnogim.

Monografia została przygotowana i wydana z okazji jubileuszu 60. rocznicy powstania Krakowskiego Ośrodka Hematologicznego założonego przez profesora Juliana Aleksandrowicza, który swoją pasją optymalnego służenia pacjentom z chorobami krwi nauczył nas holistycznego spojrzenia na medycynę.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki
Dr med. Artur Jurczyszyn

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona x

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xi

PREFACE

Advancements in the field of multiple myeloma have been astounding in the past decade. In fact, there has been more progress in the past 10 years than in the previous 4 decades. Thus, a comprehensive review of multiple myeloma is most appropriate.

The initial part of the book begins with a history of the disease followed by a review of the epidemiology and prognostic features. The pathology and pathophysiology of myeloma are well-covered. Conventional cytogenetics and fluorescence in situ hybridization (FISH) have obtained greater significance and are well-addressed. Examination of serum and urine for the presence of monoclonal proteins are an important feature. Imaging studies are well-described. The newest approaches such as PET/CT are covered. Several chapters focus on complications of multiple myeloma such as renal complications, involvement of bone and thromboembolic events. An overview of the novel drugs is presented and treatment algorithms are suggested. High-dose chemotherapy followed by transplantation is also included. Palliative care in the management of the multiple myeloma is an important contribution and is well-described. The role of radiotherapy is also included.

This is a comprehensive textbook on multiple myeloma written by Polish experts. It will be of great value to the physician who cares for patients with this challenging disease.

Robert A. Kyle
Professor of Medicine, Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic College of Medicine, USA

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xii

RECENZJA KSIĄŻKI

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się ogromny postęp obejmujący zarówno poznanie biologii szpiczaka mnogiego, jak i nowe sposoby terapii choroby, stanowiącej około 1% wszystkich nowotworów, na którą na świecie cierpi 750 000 osób, a w Polsce około 10 000.

Poznanie zaburzeń genetycznych i mechanizmów molekularnych prowadzących do klonalnego rozrostu plazmocytów i wpływających na przebieg szpiczaka pozwoliło na zastosowanie nowych leków i nowych sposobów leczenia. A. Palumbo i S.V. Rajkumar [Leukemia 2009] podają, że o ile poprawa wyników leczenia w ostatnim dziesięcioleciu XX wieku była wynikiem wprowadzenia megachemioterapii i transplantacji komórek macierzystych, o tyle istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego uzyskane w latach 2001–2006 wiązało się z wprowadzeniem do terapii nowych leków i nowoczesnej terapii wspomagającej.

W książce *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia* pod redakcją dr. med. Artura Jurczyszyna i prof. dr. hab. med. Aleksandra B. Skotnickiego syntetycznie przedstawiono najnowsze informacje dotyczące m.in. zmian cytogenetycznych i molekularnej patogenezy szpiczaka, zaburzeń immunologicznych, czynników prognostycznych, charakterystyki histopatologicznej i immunofenotypowej nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych. Znawcy tematu omówili obowiązujące standardy leczenia przyczynowego, w tym zastosowanie megachemioterapii wspomaganej auto- i alotransplantacją, polskie wyniki badań z zastosowaniem nowych leków, leczenie szpiczakowej choroby kostnej, zasady radioterapii, możliwości zastosowania zabiegów neurochirurgicznych i ortopedycznych. Bardzo ciekawie przedstawiono nowe leki i przyszłość terapii szpiczaka na podstawie analizy badań klinicznych I, II i III fazy. Niezwykle ważnym uzupełnieniem całości jest rozdział poświęcony leczeniu paliatywnemu i przeciwbólowemu oraz poruszający problemy moralno-etyczne związane ze świadomym życiem w chorobie i leczeniu.

Moim zdaniem książka *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia* dokumentuje aktualny stan wiedzy na temat przyczyn choroby i stanowi cenny przewodnik w codziennej pracy klinicznej hematologów, onkologów i lekarzy innych specjalności.

Dr hab. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xiii

RECENZJA KSIĄŻKI

Pomysłodawcom, a zarazem redaktorom książki *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia* dr. med. Arturowi Jurczyszynowi i prof. dr. hab. med. Aleksandrowi B. Skotnickiemu udało się namówić do współtworzenia tego dzieła wybitnych i cenionych specjalistów z zakresu hematologii, onkologii, immunologii, ale także innych dziedzin medycyny: patomorfologii, nefrologii, neurologii, radiologii, ortopedii, specjalistów diagnostyki laboratoryjnej, medycyny nuklearnej, radioterapeutów, psychologów. To osoby, które diagnozują, konsultują i współuczestniczą w terapii szpiczaka mnogiego. Cechą charakterystyczną tej publikacji i ją wyróżniającą jest szerokie, całościowe spojrzenie na chorego człowieka, nie tylko przez pryzmat aktualnie niedomagającego narządu. Książka zawiera nie tylko szerokie spektrum wysoce specjalistycznej wiedzy, ale także zwraca uwagę na głęboko humanistyczne podejście do człowieka cierpiącego na przewlekłą chorobę nowotworową.

Dobrze udokumentowany rys historyczny w pierwszym rozdziale książki uświadamia, jaką drogę przeszli badacze starający się wyjaśnić występowanie objawów szpiczaka mnogiego i powiązać je z zaburzeniami stwierdzanymi w różnych narządach, krok po kroku doprowadzając do ustalenia ostatecznego rozpoznania. Autorzy, opisując szczegółowo olbrzymi postęp w odkryciu nowych leków, podkreślają, że doprowadziły one do wydłużenia życia chorych na szpiczaka mnogiego. W ostatnich latach nastąpił olbrzymi postęp wiedzy dotyczącej rozpoznania oraz patomechanizmu tej choroby. Uwagę zwraca szczegółowy opis zaburzeń molekularno-cytogenetycznych, które niewątpliwie staną się w przyszłości czynnikami predykcyjnymi i wytyczającymi drogi terapii. Przystępnie i zrozumiale przedstawiono założenia molekularno-cytogenetycznej klasyfikacji szpiczaka oraz zalecenia w zakresie diagnostyki w codziennej praktyce i badaniach klinicznych.

Powierzenie napisania rozdziału dotyczącego charakterystyki histopatologicznej, cytologicznej i immunofenotypowej komórek plazmatycznych znanemu patomorfologowi, który uświadamia czytelnikowi, że prawidłowe klasyfikowanie tych schorzeń wymaga zintegrowania diagnostyki patomorfologiczno-laboratoryjno-radiologiczno-cytogenetycznej z objawami klinicznymi, było strzałem w dziesiątkę. Współpraca lekarzy klinicystów z patomorfologami ma ogromne znaczenie w prawidłowym zaklasyfikowaniu choroby oraz może podpowiedzieć o stopniu ryzyka choroby i jej nawrotu, a także przewidywanych efektach leczenia. Doskonałym uzupełnieniem diagnostyki jest rozdział traktujący o zaburzeniach białkowych u chorych na szpiczaka i znaczeniu oznaczania wolnych łańcuchów lekkich w surowicy. Rozdział *Znaczenie badań PET/TK w diagnostyce szpiczaka* nie tylko krytycznie objaśnia metody radioizotopowe stosowane w diagnostyce szpiczaka mnogiego, ale także próbuje znaleźć idealny schemat diagnostyczny w szpiczaku, opierając się na badaniu PET/TK.

Należy podkreślić, że w ostatnich latach nastąpił olbrzymi postęp wiedzy dotyczącej terapii szpiczaka. Mimo że szpiczak nadal pozostaje chorobą nieuleczalną, mediana przeżycia znacząco się wydłuża. W rozdziale *Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego*

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xiv

autor ze znawstwem tematu opisuje zastosowanie talidomidu, lenalidomidu, i bortezomibu, przedstawiając aktualne, bogate doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności i toksyczności tych leków, a także podpowiada, w jaki sposób włączenie ich do tradycyjnych schematów terapii może poprawić wyniki leczenia.

Układ odpornościowy odgrywa istotną rolę w przebiegu szpiczaka mnogiego. Autor rozdziału dotyczącego zaburzeń odporności u chorych na szpiczaka mnogiego omawia nie tylko sam proces nowotworowy, ale zwraca uwagę na współistniejące z nim zaburzenia prowadzące do osłabienia odporności, co istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. Niestety infekcje te są odpowiedzialne za mniej więcej połowę zgonów we wczesnym okresie choroby. Wiąże się to bezpośrednio z zagadnieniem dotyczącym szczepień ochronnych u chorych ze szpiczakiem leczonych wysokodozowaną chemioterapią, wspartą przeszczepieniem szpiku kostnego. Autor szczegółowo omawia wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne, oprócz szczepień ochronnych obejmuje monitorowanie stanu odporności, wczesne wykrywanie zakażeń, stosowanie celowanej chemioprofilaktyki, wczesnego leczenia, higieny i aseptyki oraz szczepień ochronnych w najbliższym otoczeniu chorych.

Z pewnością zainteresowaniem będą się cieszyć tematy rzadko spotykane w innych książkach, a dotyczące opieki paliatywnej oraz opisujące świadomość chorego na nieuleczalną, przewlekłą chorobę. Osobne miejsce należy się rozdziałowi o leczeniu przeciwbólowym, które jest bardzo istotne i przypomina, że walka z bólem jest obowiązkiem każdego lekarza, niezależnie od jego specjalizacji. Dobrze, że wśród zaproszonych specjalistów znaleźli się znakomici nefrolodzy, neurolodzy, ortopedzi, neurochirurdzy, kardiolodzy i radioterapeuci. W rozdziale *Nerkowe manifestacje szpiczaka mnogiego* omówiono objawy kliniczne i obrazy morfologiczne nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego, podkreślając mechanizmy rozwoju zmian narządowych oraz zależność pomiędzy lokalizacją zmian w poszczególnych strukturach nefronu i ich konsekwencjami klinicznymi. Zwrócono uwagę na najczęstsze nerkowe efekty jatrogenne rozwijające się podczas leczenia choroby podstawowej. Dużo miejsca poświęcono zrozumiałemu przedstawieniu kliniczno-elektrofizjologicznych cech neuropatii po leczeniu talidomidem i bortezomibem, diagnostyce, czynnikom ryzyka oraz postępom w zakresie poznania patogenezy oraz leczenia polineuropatii. Rozdział dotyczący zaburzeń neurologicznych stanowi podsumowanie wieloletniego doświadczenia autorów – neurologów, przegląd aktualnych, pomocnych badań diagnostycznych (EMG, RM). Bardzo dokładnie, a zarazem przystępnie opisano możliwości zabiegów neurochirurgicznych ze szczególnym uwzględnieniem przezskórnej wertebroplastyki i kifoplastyki kręgosłupa u chorych ze złamaniami kompresyjnymi trzonów kręgów. Podobnie przejrzyste podejście cechuje opis leczenia ortopedycznego złamań patologicznych kości, kompresyjnych kręgów i jałową martwicę kości u chorych na szpiczaka. Istotnym zagadnieniem klinicznym pozostaje *Radioterapia radykalna i paliatywna w szpiczaku plazmocytowym*. Autorzy podkreślają, że obecnie radioterapia jest podstawową metodą radykalnego leczenia chorych na odosobnionego szpiczaka plazmocytowego w lokalizacji kostnej i pozakostnej, oraz przypominają, że nadal jest jedną z metod leczenia paliatywnego u chorych na szpiczaka mnogiego. Rozdział *Uszkodzenia mięśnia sercowego po antracyklinach* stanowi cenną i pomocną wskazówkę przy rozpoczęciu leczenia antracyklinami, nie tylko szpiczaka mnogiego, ale w każdym schemacie leczenia chorób nowotworowych.

Rozdział *Powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz inne zaburzenia hemostazy w szpiczaku mnogim* akcentuje znany od lat, ale być może „niedoceniany" wpływ chorób nowotworowych na układ hemostazy, prowadzący do jego aktywacji. Dodatkowo

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xv

stosowanie inhibitorów angiogenezy, dużych dawek steroidów, erytropoetyny oraz kojarzenie ich z innymi lekami o działaniu przeciwnowotworowym poprawiło wyniki leczenia szpiczaka, jednak zwiększyło liczbę powikłań zakrzepowych. Omówiono optymalne strategie profilaktyki i leczenia zakrzepicy, zwrócono uwagę także na powikłania krwotoczne, częste w tej grupie chorych. Leczenie szpiczaka to działanie kompleksowe, a temat destrukcji układu kostnego doskonale rozwinęli autorzy rozdziałów: *Szpiczakowa choroba kostna. Leczenie wspomagające – zastosowanie bisfosfonianów* oraz *Rehabilitacja i zaopatrzenie ortopedyczne pacjentów ze szpiczakiem mnogim*. Omówiono tam nie tylko mechanizm powstawania zmian osteolitycznych, ale także sposoby zapobiegania wystąpieniu tych zmian i ich leczenia, mechanizm działania leków oraz sposoby rehabilitacji i zaopatrzenia ortopedycznego.

Bardzo dobrze udokumentowany najnowszymi badaniami klinicznymi jest rozdział dotyczący roli transplantacji szpiku w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego, napisany przez wybitnych transplantologów. Omówiono istotne zagadnienia dotyczące czasu, miejsca i rodzaju procedury transplantacji komórek macierzystych, biorąc pod uwagę najnowsze leki stosowane w terapii chorych na szpiczaka mnogiego i leczenie wspomagające. Przedstawiono przejrzyście wszelkie wady i zalety transplantacji wraz z całościowym algorytmem leczenia chorych na szpiczaka.

W rozdziale dotyczącym interakcji lekowych w terapii szpiczaka zwrócono szczególną uwagę na zachowanie czujności przy łączeniu leków. Dotyczy to preparatów stosowanych w leczeniu przyczynowym choroby, ale także leków immunosupresyjnych, przeciwgrzybiczych i antybiotyków. Autorzy przekonują, że warto obserwować i monitorować wybrane parametry kliniczne chorego, by móc w łatwy sposób przewidzieć niektóre interakcje leków i im zapobiec. Ciekawy jest rozdział dotyczący zastosowania resweratrolu w terapii szpiczaka mnogiego. Autorzy odrzucają tradycyjne podejście klinicystów do problemów terapii substancjami pochodzenia naturalnego i wskazują, że substancje te mogą znacząco poprawiać efektywność terapii szpiczaka mnogiego, ograniczając jednocześnie skutki działań niepożądanych dotychczas stosowanych chemioterapeutyków.

Osobne miejsce należy oddać osobom, które stworzyły Polską Grupę Szpiczakową i mają duże osiągnięcia nie tylko w zakresie koordynowania leczenia, ustalania standardów terapii, ale także nie boją się wyzwań z wprowadzaniem nowych, często jeszcze eksperymentalnych metod leczenia, co znajduje odbicie w publikacjach o wysokim współczynniku wpływu. Owocem tych badań oraz współpracy międzyośrodkowej są „Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego w roku 2010", stanowiące najbardziej aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia. Bardzo pomocny, nawet dla doświadczonych hematologów, będzie rozdział poświęcony 10-letniemu okresowi własnych doświadczeń z talidomidem, stanowiący prawdziwe kompendium wiedzy na ten temat. Rozdział ten uświadamia, że po 40 latach dominacji schematu MP mamy dziś do czynienia z lekami o różnym mechanizmie działania, co prowadzi do zastosowania leczenia kombinacjami preparatów immunomodulujących.

Należy podkreślić udział znanych specjalistów w redakcji rozdziału dotyczącego przyszłości terapii szpiczaka. Autorzy omówili w sposób nowoczesny, a jednocześnie zwięzły i przystępny leki, które wejdą w najbliższej przyszłości do powszechnego użycia, a które są w trakcie badań klinicznych II i III fazy. Wyniki części z nich są bardzo obiecujące.

Publikacja ta ma charakter interdyscyplinarny i może być pomocna zarówno szerokiej rzeszy specjalistów, jak i młodym, specjalizującym się lekarzom, pielęgniarkom oraz

pierwsze_:Layout 1 2010-07-12 11:06 Strona xvi

pracownikom nauki. Gorąco polecam korzystanie z tej publikacji w codziennej praktyce i opiece nad chorymi na szpiczaka mnogiego.

Dr hab. med. Grzegorz Mazur, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 1

1

Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki

Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. Epidemiologia, patogeneza, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby

---

Discovery of multiple myeloma. Epidemiology, pathogenesis, the course of a disease, criteria of diagnosis, prognostic factors and clinical classifications

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 2

Streszczenie

W rozdziale omówiono historię odkrycia szpiczaka mnogiego. Ponadto przedstawiono epidemiologię, patogenezę, przebieg nowotworu, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne oraz klasyfikacje zaawansowania choroby. Szpiczak mnogi charakteryzuje się proliferacją komórek plazmatycznych i rozwija zwykle z bezobjawowej monoklonalnej gammapatii (MGUS – *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Szpiczak jest drugą pod względem częstości występowania chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. W około 30% przypadków przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo. W pozostałych 70% przypadków pacjenci skarżą się często na bóle kostne, występują też nawracające infekcje, nefropatia i neuropatia. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się najczęściej niedokrwistość, hiperkalcemię, nadmierną lepkość osocza oraz koagulopatię. Przebieg choroby i czas przeżycia chorych są bardzo zróżnicowane. W ostatnich dziesięciu latach długość życia pacjentów uległa znacznemu wydłużeniu.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, epidemiologia, patogeneza, czynniki prognostyczne, kryteria rozpoznania, klasyfikacje choroby.

Abstract

The discovery of multiple myeloma been presented in this chapter and the epidemiology, pathogenesis, the course of a disease, criteria of diagnosis, prognostic factors and clinical classifications has been discussed as well. Multiple myeloma (hereafter called „MM"), malignant disorder of plasma cells, normally starts from benign gammopathy (MGUS). MM is the second most common lymphoid malignancy treated in adult hematology or oncology clinics. In 30% cases, MM has no clinical symptoms and diagnosis is occasionally. In other 70% cases, patients has complained of bone pains, recurrent infections, nephropathy, neuropathy. In laboratory settings anemia, hypocalcaemia, high viscosity, coagulopathy shall be recognized. The course of the disease is very heterogeneous. During last ten years median of life expectancy is much longer then before.

Key words: multiple myeloma (MM), epidemiology, pathogenesis, prognostic factors, criteria of diagnosis, classifications of the disease.

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 3

WSTĘP

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, *multiple myeloma*, *myeloma multiplex*, MM) jest złośliwym, nadal nieuleczalnym nowotworem hematologicznym, który charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych. Szpiczak stanowi około 1% wszystkich nowotworów oraz około 15% pierwotnych hemocytopatii.

MM jest chorobą o nieznanej etiologii i dotyczy głównie osób w starszym wieku; mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60–70 lat [Smith i wsp. 2005]. W ostatnim czasie obserwuje się jednak stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. roku życia. Większość chorych oczekuje od lekarzy szansy na trwałe wyleczenie, a nie tylko łagodzenia dolegliwości związanych z nowotworem.

Etiologia choroby nie jest znana, prawdopodobnie na jej rozwój wpływają promieniowanie jonizujące oraz narażenie zawodowe na niektóre substancje chemiczne (azbest, benzen). Patologiczne plazmocyty (ryc. 1.1), inaczej zwane komórkami szpiczakowymi, produkują duże ilości specyficznej dla danego klonu monoklonalnej immunoglobuliny, wykrywanej w surowicy, moczu bądź w obu tych płynach.

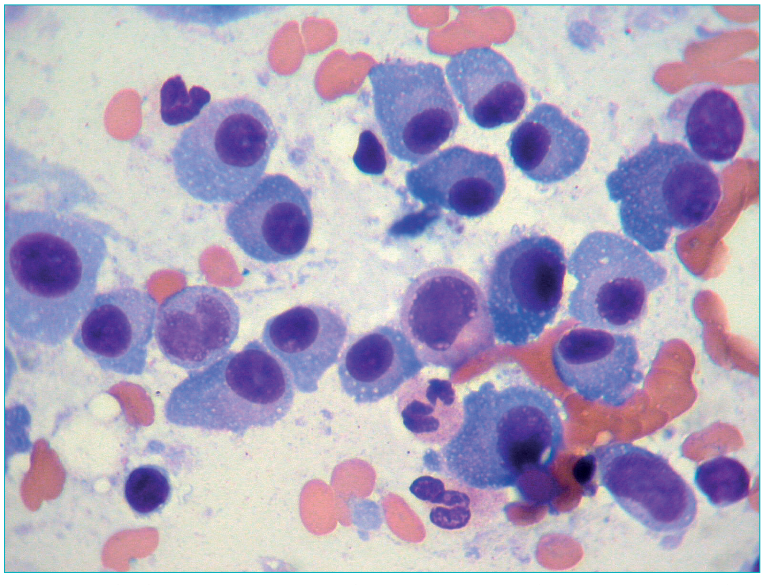
Istotne cechy szpiczaka mnogiego to:

- osteoliza kości,
- bóle kostne,
- zespół nadlepkości w związku z uwalnianiem białka monoklonalnego do krwi krążącej,
- polineuropatia obwodowa,
- osłabienie,
- zwiększona podatność na zakażenia,
- zakłócenie prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego, zazwyczaj manifestujące się niedokrwistością.

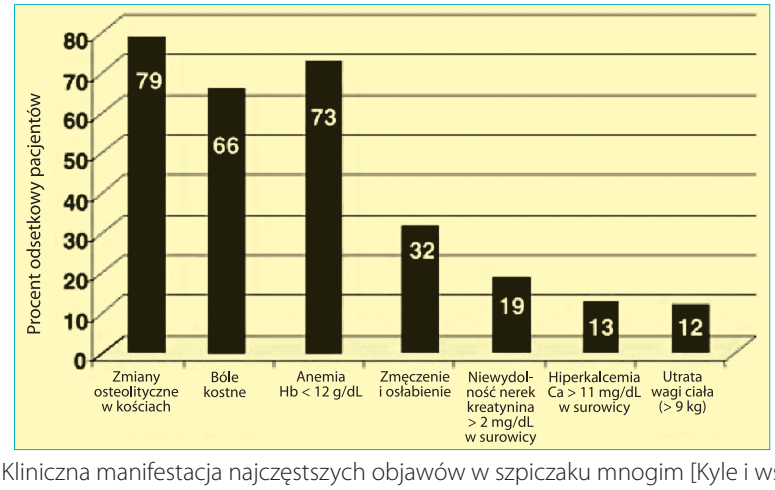
Najczęstsze objawy kliniczne choroby, na podstawie analizy 1027 pacjentów ze szpiczakiem zdiagnozowanych w latach 1985–1998 w Mayo Clinic [Kyle i wsp. 2003], prezentuje rycina 1.2. Komórki szpiczaka mnogiego wzrastają również w postaci umiejscowionych guzów, jako tzw. plazmocytoma, które mogą być pojedyncze lub mnogie oraz ograniczone do szpiku kostnego i kości (szpikowe) bądź rozwijające się poza kośćmi w tkankach miękkich (plazmocytoma pozaszpikowe).

Komórki szpiczakowe wytwarzają i uwalniają białko monoklonalne (białko M) do krwi i/lub moczu. Białko monoklonalne jest immunoglobuliną lub składnikiem/fragmentem immunoglobuliny. W komórkach szpiczakowych następuje jedna lub więcej mutacji genów odpowiedzialnych za wytwarzanie prawidłowych immunoglobulin, w związku z czym sekwencja aminokwasowa i struktura cząsteczki białka są zmienione. Dochodzi do zaburzenia prawidłowej funkcji immunoglobuliny jako przeciwciała i powstaje patologiczna struktura cząsteczki.

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 4



Ryc. 1.1. Rozmaz szpiku kostnego pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego (ze zbiorów Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, fot. dr Marta Szostek)



Ryc. 1.2. Kliniczna manifestacja najczęstszych objawów w szpiczaku mnogim [Kyle i wsp. 2003]

HISTORIA ODKRYCIA SZPICZAKA MNOGIEGO

W związku z obchodzoną w 2008 roku pięćdziesiątą rocznicą powstania American Society of Hematology Kyle [Kyle 2008] zebrał historię badań oraz odkryć związanych ze szpiczakiem mnogim (ryc 1.3). Pierwszy udokumentowany przypadek choroby opisał Solly w 1844 roku [Solly 1844]. Dotyczył on 39-letniej kobiety, Sary Newbury (ryc. 1.4). Nazwa „szpiczak mnogi" została wprowadzona w 1873 roku przez Rustizky'ego, który

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 5

podczas badania autopsyjnego mężczyzny znalazł osiem guzów w szpiku kostnym [Rustizky 1873]. Inna stosowana nazwa to „choroba Kahlera", na cześć Ottona Kahlera, naukowca pracującego długie lata w Wiedniu. Nazwę „komórka plazmatyczna" wprowadził Waldeyer w roku 1875 [Waldeyer 1875]. Wydaje się jednak, że Waldeyer opisywał komórki tuczne, a nie plazmatyczne. Komórki plazmatyczne po raz pierwszy opisał Ramón y Cajal w 1890 roku. W 1895 Marschalko opublikował opis tych komórek, zawierający szczegóły dotyczące chromatyny, położenia jądra i nieregularnego kształtu cytoplazmy.

W 1929 roku Arinkin [Arinkin 1929] wprowadził technikę biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego. W roku 1928 Geschickter i wsp. [Geschickter 1928] opisali 412 przypadków szpiczaka mnogiego zdiagnozowanych w latach 1848–1928.

Określenie „białko Bence'a-Jonesa" po raz pierwszy zastosował Fleischer w roku 1880 [Fleischer 1880]. W 1956 roku Korngold i Lipari [Korngold i Lipari 1956] zidentyfikowali różne klasy białek Bence'a-Jonesa. Od ich nazwisk łańcuchy lekkie immunoglobulin określane są mianem kappa i lambda.

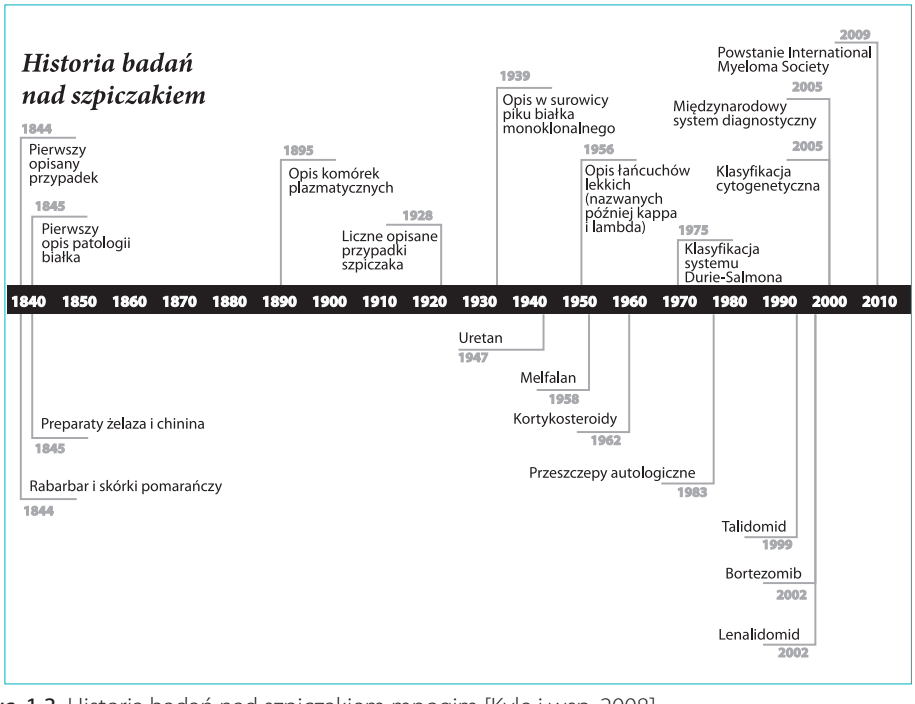
Hiperproteinemia w szpiczaku mnogim została po raz pierwszy wykazana w 1928 roku przez Perlzweiga i wsp. [Perlzweig i wsp. 1928]. Charakterystyczny dla szpiczaka wysoki i wąski u podstawy iglicowy pik białka monoklonalnego opisano w roku 1939 [Longsworth i wsp. 1939]. W roku 1953 Grabar i Williams opisali immunoelektroforezę [Grabar i wsp. 1953], natomiast jedenaście lat później Wilson wprowadził do diagnostyki czułą metodę o nazwie immunofiksacja [Wilson 1964].

W roku 1947 Alwall [Alwall 1947] opisywał, że uretan powoduje ustąpienie białkomoczu oraz obniżenie liczby komórek plazmatycznych w szpiku pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W 1958 roku Blokhin i wsp. [Blokhin i wsp. 1958] opublikowali dane o korzyściach z zastosowania sarkolizyny (melfalanu) u połowy z sześciu chorych na szpiczaka włączonych do badania. W roku 1962 Bergsagel i wsp. [Bergsagel i wsp. 1962] donieśli o poprawie uzyskanej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po zastosowaniu melfalanu. Klasyczny schemat leczenia (przez wiele lat tzw. złoty standard), polegający na podawaniu melfalanu i prednizonu (MP), wprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez Alexeniana i wsp. [Alexenian i wsp. 1969]. W badaniu tym czas przeżycia chorych leczonych według schematu MP był o sześć miesięcy dłuższy niż pacjentów, którym podawano tylko melfalan. W analizie, która objęła 4930 osób uczestniczących w dwudziestu randomizowanych badaniach klinicznych porównujących schemat MP z różnymi kombinacjami leków, wskaźniki odpowiedzi były znacznie wyższe dla chemioterapii skojarzonej, jednak nie zaobserwowano istotnej różnicy w czasie odpowiedzi ani w całkowitym wskaźniku przeżycia [Myeloma Trialists' 1998]. Schemat MP przez lata stanowił podstawę terapii szpiczaka.

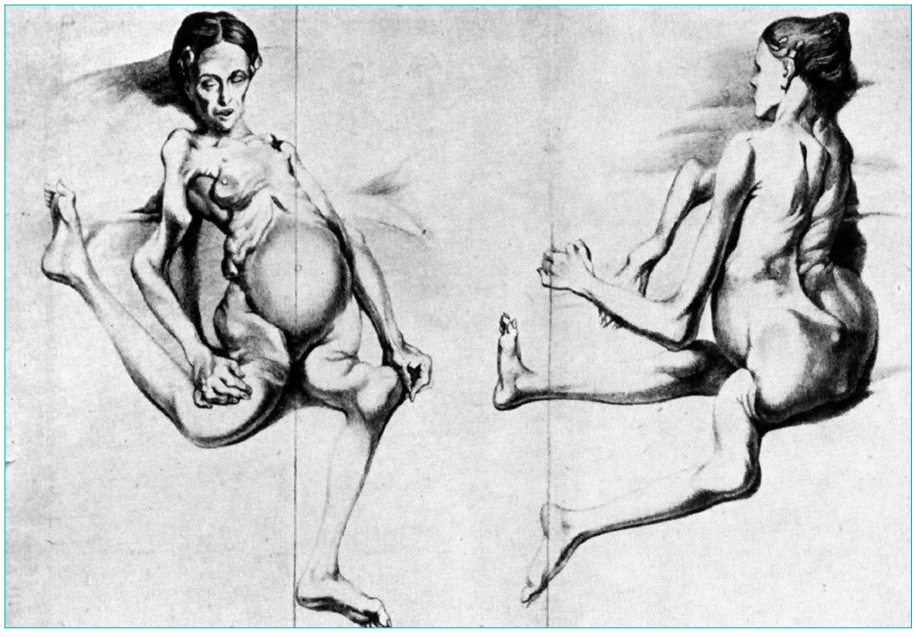
Pierwsze udane przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu szpiczaka opisano u braci bliźniaków [Osserman i wsp. 1982]. Barlogie i wsp. [Barlogie i wsp. 1987] jako uwarunkowanie przeszczepu stosowali melfalan oraz radioterapię całego ciała, a następnie autologiczną infuzję komórek szpiku kostnego u pacjentów z chorobą oporną na chemioterapię. Barlogie opracował wciąż udoskonalane schematy intensywnego leczenia z zastosowaniem przeszczepu autologicznego (*total therapy* I, II, III), mające na celu osiągnięcie jak najgłębszej i trwałej remisji choroby oraz dające nadzieję na całkowite wyleczenie.

Talidomid, bortezomib i lenalidomid, stosowane w ostatnich dziesięciu latach, okazały się wysoce aktywnymi lekami (szczegółowo omówiono je w dalszych rozdziałach). Obecnie na całym świecie prowadzone są intensywne badania kliniczne nad nowymi substancjami leczniczymi, które zapewniłyby trwałe wyleczenie nowotworu.

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 6



Ryc. 1.3. Historia badań nad szpiczakiem mnogim [Kyle i wsp. 2008]



Ryc. 1.4. Sarah Newbury – 39-letnia pacjentka chora na szpiczaka mnogiego opisana przez Solly'ego (1844)

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 7

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Duriego-Salmona (Durie i Salmon 1975). Greipp i wsp. (Greipp i wsp. 2005) opracowali międzynarodową skalę International Staging System (ISS) na podstawie danych uzyskanych od 11 171 pacjentów.

W 2009 roku na XII Międzynarodowych Warsztatach Szpiczakowych w Waszyngtonie powstało International Society of Myeloma, którego prezydentem został profesor Robert Kyle z USA.

EPIDEMIOLOGIA

Zachorowalność na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych wynosi 4/100 000 mieszkańców. Jest to około 1% wszystkich typów nowotworów. Szacuje się, że w USA obecnie pojawia się co roku około 20 000 nowych przypadków choroby. W Polsce liczba pacjentów ze szpiczakiem *de novo* wynosi prawdopodobnie 1500–1800 rocznie. Choroba jest bardziej powszechna u Afroamerykanów niż u osobników rasy kaukaskiej (np. w hrabstwie Los Angeles proporcje te wynoszą odpowiednio 9,8/100 000 i 4,3/100 000) [Cohen i wsp. 1998]. Zapadalność na MM różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Stosunek mężczyźni/kobiety wynosi 3/2. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, jednak w ostatnim czasie coraz częściej szpiczaka diagnozuje się u chorych poniżej 55. roku życia.

Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą po części wyjaśniać rosnącą w ciągu ostatnich kilku dekad zapadalność. Przeprowadzone badania populacyjne wskazują na wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego (57%) i 10-letniego (41%), które nastąpiło w latach 1990––2000. Jest to szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia [Brenner i wsp. 2008]. W ostatniej dekadzie (2000–2010) dzięki zastosowaniu nowych leków średnia długość życia wynosi 6–7, a nawet 10 lat.

PATOGENEZA

Szpiczak mnogi jest B-komórkowym złośliwym nowotworem. Charakteryzuje się patologicznym, niekontrolowanym rozrostem klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym, a także obecnością białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, zmniejszonymi stężeniami prawidłowych immunoglobulin oraz chorobą lityczną kości. Liczne dowody molekularne sugerują, że komórki MM są transformowanymi odpowiednikami plazmoblastów/plazmocytów centrów postgerminalnych w szpiku kostnym [Jurczyszyn i wsp. 2005].

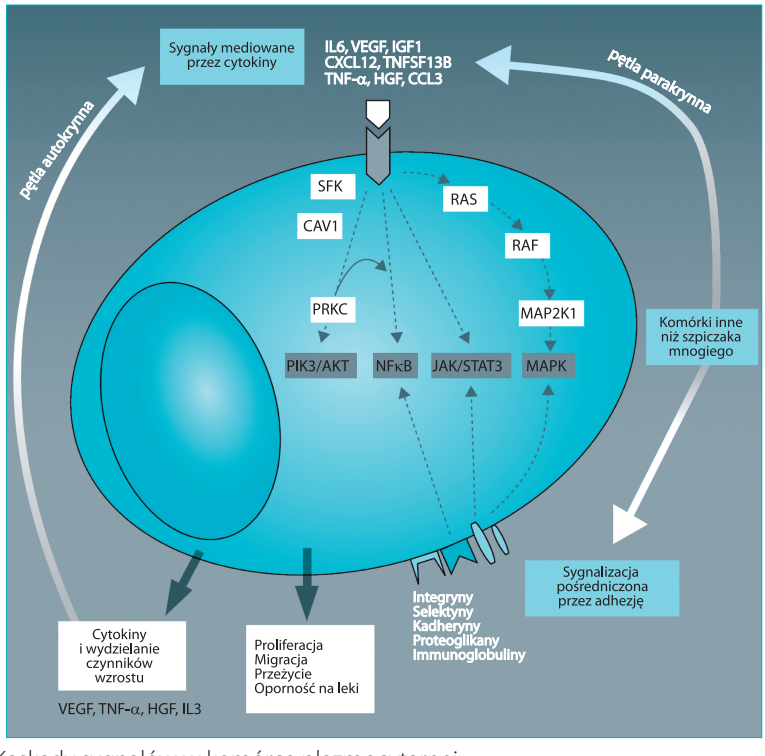
Badania nad onkogenami pokazują, że istnieje kilka różnic między monoklonalną gammapatią o nieokreślonym znaczeniu a szpiczakiem mnogim, co podkreśla zasadniczą rolę mikrootoczenia szpiku kostnego w rozwoju, utrzymaniu i progresji nowotworu [Keats i wsp. 2006]. Bezpośrednie oddziaływania między komórkami szpiczaka i ko-

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 8

mórkami zrębu szpiku kostnego odbywają się za pośrednictwem powierzchniowych receptorów komórkowych – np. integryny, kadheryny, selektyny, syndekanu i białek adhezyjnych. Wzajemne oddziaływania bezpośrednio intensyfikują wzrost, przeżycie, migrację, oporność na leki oraz modulują funkcje komórek zrębu szpiku kostnego (przez zwiększanie sekrecji cytokin).

Przedział pozakomórkowy szpiku kostnego złożony jest z białek macierzy i płynu. Adhezja plazmocytów do białek macierzy pozakomórkowej – np. kolagenu, fibronektyny, lamininy i witronektyny – inicjuje przeżycie komórek oraz oporność na leki, syntezę oraz sekrecję aktywatora plazminogenu typu urokinazy i metaloproteinazy [Vacca i wsp. 2001]. Płyn składa się z licznych cytokin i czynników wzrostu, takich jak interleukina 6 (IL-6), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α), transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGFB-1), ligand 3 chemokiny typu CC (CCL3), czynnik komórek macierzystych (SCF), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) i interleukina 10 (IL-10). Są one syntetyzowane i wydzielane przez komórki w mikrootoczeniu szpiku kostnego, w tym komórki szpiczaka mnogiego, oraz regulowane przez pętle autokrynne i parakrynne (ryc. 1.5) [Podar i wsp. 2005].

W przedziale komórkowym szpiku kostnego liczne komórki szpiczaka oddziałują z komórkami hemopoetycznymi i niehemopoetycznymi (ryc. 1.6), które powodują immunosupresję i lityczne ubytki kości. Ponadto komórki zrębu szpiku kostnego wysyłają sygnały (bezpośrednio przez kontakt komórka – komórka lub pośrednio przez sekrecję rozpuszczalnych cytokin), które wpływają na wzrost komórek szpiczaka mnogiego, przeżycie, migrację i oporność na leki. Na przykład za pośrednictwem integryny adhezja



Ryc. 1.5. Kaskady sygnałów w komórce plazmocytarnej

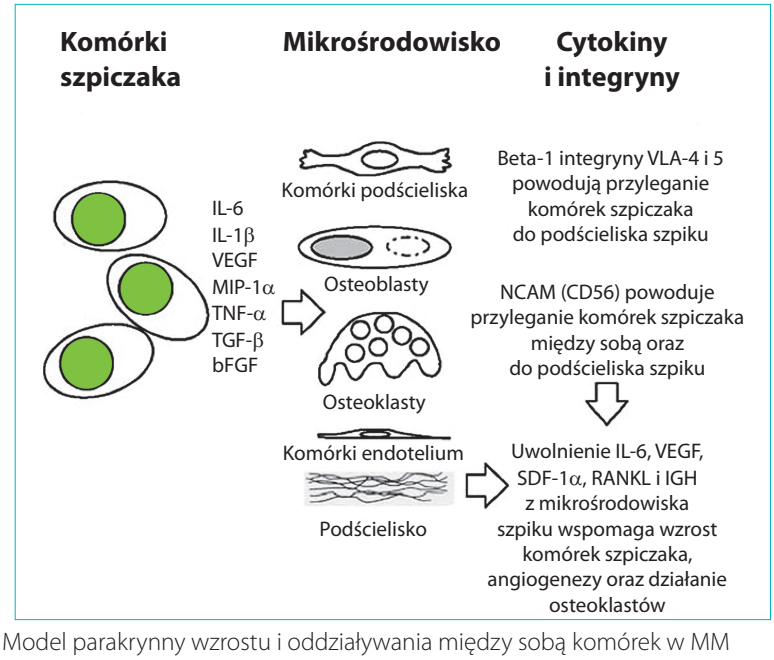
r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 9

komórek nowotworowych do komórek szpiku kostnego indukuje stymulację cyklu komórkowego regulatorowych białek (np. cykliny D), białka antyapoptotycznego (np. BCL2, BCL2L1 i MCL1) oraz transkrypcję zależną od czynnika jądrowego κB (NF-κB) i sekrecję IL-6 w komórkach szpiczaka mnogiego (Peacock i wsp. 2007). IL-6 wydzielana przez komórki szpiku kostnego wzmaga syntezę oraz sekrecję VEGF przez komórki szpiczaka i odwrotnie.

Komórki macierzyste szpiczaka mnogiego są bardzo małym podzbiorem komórek, które rezydują w niszach osteoblastów lub śródbłonka i mogą same się odnawiać oraz różnicować (Matsiu i wsp. 2008). Mezenchymalne komórki macierzyste mogą być wykorzystywane do terapii celowanej: u pacjentów ze szpiczakiem mnogim obniżały zdolność do hamowania proliferacji komórek T18 i syntezy interleukiny 6 w wysokich stężeniach (najbardziej skuteczny czynnik wzrostu szpiczaka mnogiego), DKK1 (inhibitor różnicowania osteoblastów, który jest skojarzony z typowymi szpiczakowymi ubytkami kości) oraz czynników, które są skojarzone z angiogenezą i różnicowaniem komórek osteogennych [Corre i wsp. 2007].

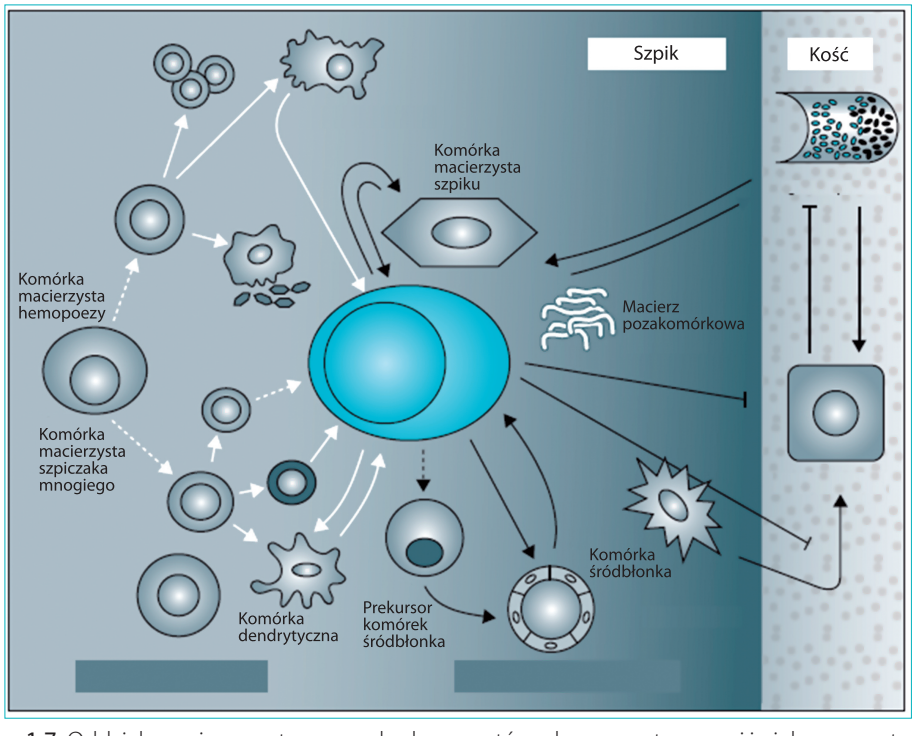
Indukcja cytokin proangiogennych (np. VEGF) zwiększa gęstość mikronaczyń w szpiku kostnym. Mozaikowe naczynia krwionośne składają się z komórek śródbłonka, wysoce rozrostowych krążących komórek prekursorowych śródbłonka, komórek macierzystych hemopoezy, prekursorowych komórek hemopoezy, monocytów i makrofagów oraz komórek nowotworowych. Zwiększona gęstość mikronaczyń koreluje z progresją choroby i złym rokowaniem. Poza tym zmienny przepływ krwi i wynaczynianie skutkują obniżonym podawaniem leku.

Opublikowane dane sugerują, że szpiczak mnogi ma specyficzne komórki śródbłonkowe (ryc. 1.6). Nie wiadomo jednak, czy komórki te są nieodłącznie związane z chorobą, czy zostały przekształcone ze zdrowych komórek śródbłonkowych przez komórki nowotworowe. Poszukuje się odpowiednich strategii selektywnego wpływu na te komórki.



Ryc. 1.6. Model parakrynny wzrostu i oddziaływania między sobą komórek w MM

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 10



Ryc. 1.7. Oddziaływania nowotworowych plazmocytów z hemopoetycznymi i niehemopoetycznymi komórkami szpiku kostnego. Działając na szpik kostny, komórki szpiczaka mnogiego zakłócają homeostazę komórek zrębu (komórek hemopoetycznych i komórek niehemopoetycznych) oraz macierzy pozakomórkowej. Poza tym komórki nowotworowe indukują zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio sygnały w szpiku kostnym, które z kolei powodują proliferację komórek szpiczaka mnogiego, przeżycie, migrację i lekooporność, odwrotną regulację immunologiczną, angiogenezę oraz resorpcję kości

PRZEBIEG, KRYTERIA ROZPOZNAWANIA, CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I KLASYFIKACJE ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Szpiczak mnogi diagnozowany jest na podstawie:
- obecności paraproteiny w surowicy i/lub moczu wykrywanej za pomocą elektroforezy białek/immunofiksacji,
- nacieku nowotworowych plazmocytów w szpiku kostnym (ponad 10%),
- osteolitycznych zmian kostnych wykrywanych w badaniu radiologicznym i/lub za pomocą obrazowania innymi metodami (np. rezonansu magnetycznego).

Szpiczak mnogi może również przybierać postać niewydzielającą (*non-secretory myeloma*), bez białka M w surowicy i moczu.

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 11

Choroba rozwija się kilkuetapowo. Pierwszy etap – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), będąca skutkiem translokacji chromosomowych, prowadzi do unieśmiertelnienia komórki oraz powstania ograniczonej liczby plazmocytów. Prawdopodobnie do zmian nowotworowych dochodzi w limfocycie B pamięci immunologicznej.

Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (The International Myeloma Working Group) ustanowiła kryteria rozróżniania MGUS, bezobjawowego (tlącego się) szpiczaka mnogiego oraz aktywnej choroby, kiedy niezbędna jest szybka terapia [IMWG 2003]. Głównymi wskazaniami do leczenia są kryteria CRAB (tab. 1.1), czyli hiperkalcemia w surowicy, niewydolność nerek, anemia oraz zmiany osteolityczne kości [IMWG 2003].

Według najnowszych kryteriów diagnostycznych [Palumbo, ASH 2009] leczenie szpiczaka mnogiego zaczynamy, gdy stężenie białka M podwoi się w czasie krótszym niż dwa miesiące.

Do 2005 roku stadium choroby określano zgodnie z systemem Duriego-Salmona (tab. 1.2) [Durie i wsp. 1975]. Kilka lat temu wprowadzono nieskomplikowaną międzynarodową klasyfikację prognostyczną (ISS, IPI), która staje się coraz bardziej popularna (tab. 1.3) [Greipp i wsp. 2005]. System ten zapewnia lepsze prognozowanie na podstawie łatwo dostępnych badań stężenia β_2-mikroglobuliny oraz albumin w surowicy. Oceniając odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie, od kilku lat stosujemy coraz częściej International Uniform Response Criteria (tab. 1.4) [Durie i wsp. 2006].

Typ wytwarzanego białka monoklonalnego różni się u poszczególnych chorych. Najpowszechniejsze jest białko IgG, a najrzadsze IgE. W tabeli 1.5 przedstawiono procentowy rozkład białek monoklonalnych spotykanych u chorych na MM. Każdy typ wiąże się z nieznacznie odmiennym przebiegiem klinicznym choroby. Na przykład szpiczak mnogi IgA częściej wiąże się z chorobą poza kośćmi (ogniska pozaszpikowe), podczas gdy szpiczak IgD częściej przechodzi w białaczkę plazmatycznokomórkową i doprowadza do uszkodzenia nerek.

C: hiperkalcemia Stężenie wapnia > 0,25 mmol/l (> 0,5 mg/dl) powyżej normy lub > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl)
R: niewydolność nerek Stężenie kreatyniny > 173 mmol/l (> 2 mg/dl)
A: anemia Stężenie hemoglobiny Hg poniżej normy lub < 100 g/l
B: złamania patologiczne Lityczne ubytki kości w wyniku osteoporozy ze złamaniami kompresyjnymi
Inne cechy Objawowa nadlepkość, amyloidoza, nawracające infekcje bakteryjne (> 2 razy w roku)

Tab. 1.1. Kryteria CRAB dla aktywnego szpiczaka mnogiego

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 12

KRYTERIA	MASA KOMÓREK MM (LICZBA KOMÓREK SZPICZAKOWYCH)
Okres I (mała masa komórek) Wszystkie następujące: • stężenie hemoglobiny > 10,5 g/dl • stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub ≤ 2,75 mmol/l • wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg (< 4 mmol/l) • na zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne • stężenie białka M IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l • wydalanie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g/d	< 0,6 x 10^{12} komórek/m^2
Okres II (pośrednia masa komórek) Objawy nieodpowiadające okresowi I ani III	0,6–1,2 x 10^{12} komórek/m^2
Okres III (duża masa komórek) Jedno lub więcej z następujących: • plazmocyty w szpiku > 40% • stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl • stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l • wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24 h (> 3,75 mmol/24 h) • rozległe zmiany osteolityczne (skala 3) • stężenie białka M IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l • łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h	> 1,26 x 10^{12} komórek/m^2
Podklasyfikacja (A lub B) • A: względnie prawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy < 2,0 mg/dl) • B: nieprawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl)	

Tab. 1.2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego według Duriego i Salmona

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 13

	Stężenie składników w surowicy	**Mediana przeżycia (miesiące)**
Stadium I	β_2-mikroglobulina ≤ 3,5 mg/l i albuminy ≥ 3,5 g/dl	62
Stadium II	β_2-mikroglobulina < 3,5 mg/l i albuminy < 3,5 g/dl lub β_2-mikroglobulina 3,5–5,5 mg/l	44
Stadium III	β_2-mikroglobulina > 5,5 mg/l	29

Tab. 1.3. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS, IPI)

Kliniczny początek choroby jest najczęściej mało charakterystyczny, przebieg schorzenia zaś zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na terapię. Czas przeżycia leczonych chorych wynosi średnio kilka lat; dzięki stałemu postępowi w medycynie jest coraz dłuższy. Około 70% pacjentów cierpi na bóle kostne o różnym nasileniu, często zlokalizowane w dolnych partiach żeber. Nagły, ostry ból może być oznaką złamania lub kompresji trzonu kręgu. Często występuje ogólne złe samopoczucie i inne niejasne dolegliwości.

Neutropenia i hipogammaglobulinemia zwiększają skłonność do zakażeń. Pneumokokowe zapalenie płuc jest klasyczną infekcją związaną ze szpiczakiem objawowym, obecnie jednak często izoluje się inne bakterie, takie jak paciorkowce i gronkowce. Wystąpić może także zakażenie *Haemophilus influenzae i Herpes zoster.*

Hiperkalcemia, stwierdzana w chwili rozpoznania u około 30% pacjentów, jest przyczyną osłabienia, zmęczenia, pragnienia i nudności. Odkładanie się wapnia może prowadzić również do pogorszenia funkcji nerek.

Nadmierna lepkość krwi wywołana wysokim stężeniem białka monoklonalnego może powodować podbiegnięcia krwawe, krwawienia z nosa, zaburzenia widzenia, bóle głowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, senność oraz całą gamę neurologicznych zespołów niedokrwiennych spowodowanych obniżonym przepływem krwi do mózgu. Nadmierna lepkość występuje u około 10% pacjentów ze szpiczakiem mnogim i dotyka aż około 50% chorych na makroglobulinemię Waldenströma.

Na rokowanie w szpiczaku mnogim wpływają liczba i swoiste właściwości komórek szpiczakowych u danego chorego. Bardzo ważne jest, czy u pacjenta występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne, np. t(4;14), t(14;16), del13. W związku z tym możemy określić ryzyko oraz rozwój schorzenia.

MM rozpoznaje się na podstawie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez WHO.

- Kryteria duże:
  1. plazmocyty w szpiku (> 30%),
  2. naciek z komórek plazmatycznych w wycinku z tkanek innych niż szpik kostny,
  3. białko monoklonalne:
     – w surowicy: IgG > 3,5 g/dl; IgA > 2 g/dl,

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 14

– w moczu: > 1 g/24 h lub białko Bence'a-Jonesa.

- Kryteria małe:
  1. plazmocyty w szpiku (10–30%),
  2. białko monoklonalne w stężeniu niższym niż w kryteriach dużych,
  3. zmiany osteolityczne w układzie kostnym,
  4. zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin (< 50% wartości prawidłowych):
     – IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl; IgM < 50 mg/dl.

Dla rozpoznania MM niezbędne jest stwierdzenie, że chory spełnia:
- co najmniej jedno kryterium duże i jedno małe
  lub
- co najmniej trzy małe kryteria (w tym 1 i 2).

Stawiając rozpoznanie, należy wziąć pod uwagę także:
- inne gammapatie monoklonalne, głównie MGUS,
- reaktywną plazmocytozę poliklonalną w przebiegu zakażeń (np. różyczka),
- hipergammaglobulinemię,
- amyloidozę pierwotną,
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak stercza, rak piersi czy niedrobnokomórkowy rak płuca).

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
CR	Nieobecność wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i moczu Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku Brak zmian szpikowych w tkankach miękkich
sCR	Wszystkie wyżej wymienione Prawidłowy stosunek κ/λ Brak klonalnych plazmocytów wykazany metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną
VGPR	> 90% redukcja białka M we krwi Mniej niż 100 mg/d w moczu
PR	> 50% redukcja białka M w surowicy > 90% redukcja białka M w moczu > 50% redukcja nacieków w tkankach miękkich

CR (*complete response*) – odpowiedź całkowita; sCR (*stringent complete response*) – „przekonująca" odpowiedź całkowita; VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (*partial response*) – odpowiedź częściowa

Tab. 1.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego [Durie i wsp. 2006]

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 15

Rodzaj białka M*	%	Wartość
1. Surowica	–	75%
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Mocz (Bence'a-Jones'a lub tylko łańcuchy lekkie) typy κ i λ	–	11%
3. Dwie paraproteiny monoklonalne lub więcej	< 1	2%
Tylko łańcuchy ciężkie (G lub A)	< 1	
Brak białka monoklonalnego	1	
4. IgM (rzadko szpiczak, typowo związane z makroglobulinemią Waldenströma)	–	12%

* Dane opracowane na podstawie grupy 1827 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zebrane i zanalizowane przez Prużańskiego i Ogryzlo w 1970 r.

Tab. 1.5. Rodzaje białek monoklonalnych (%) w szpiczaku mnogim*

Warto zaznaczyć, że w około 30% przypadków choroba przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, np. w czasie rutynowych badań laboratoryjnych. U pozostałych 70% chorych typowymi objawami klinicznymi są uporczywe bóle kostne. Może wystąpić też ostra niewydolność nerek (około 20% chorych), hiperkalcemia, zespół nadlepkości oraz zaburzenia hemostazy.

Szpiczak mnogi to bardzo heterogenne schorzenie – każdy choruje inaczej, nie ma dwóch identycznych przebiegów tego nowotworu.

Piśmiennictwo

Alexanian R., Haut A., Khan A.U. i wsp. *Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. JAMA 1969; 208: 1680–1685.

Alwall N. *Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases*. Lancet 1947; 2: 388–389.

Arinkin M.I. *Die intravitale Untersuchungs-methodik des Knochenmarks*. Folia Haematol 1929; 38: 233–240.

Barlogie B., Alexanian R., Dicke K.A. i wsp. *High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma*. Blood 1987; 70: 869–872.

Bergsagel D.E., Sprague C.C., Austin C., Griffith K.M. *Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma: IV. L-Phe-nylalanine mustard (NSC-8806)*. Cancer Che-mother Rep 1962; 21: 87–99.

Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N., Chebotareva L., Merkulova N. *Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases*. Ann N Y Acad Sci 1958; 68: 1128–1132.

Brenner H., Gondos A., Pulte D. *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. Blood 2008; 111: 2521–2526.

Cohen H.J., Crawford J., Rao M.K., Pieper C.F., Currie M.S. *Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly*. Am J Med 1998; 104: 439–444.

r1_:Layout 1 2010-07-12 11:07 Strona 16

Corre J., Mahtouk K., Attal M. i wsp. *Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma*. Leukemia 2007; 21: 1079–1088.

Durie B.G., Salmon S.E. *A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer 1975; 36: 842–854.

Durie B.G.M., Harousseau J.L., Miguel J.S. i wsp. *International uniform response criteria for multiple myeloma*, Leukemia 2006, 20: 1467–1473.

Fleischer R. XXIV. *Über das Vorkommen des sogenannten Bence Jones' schen Eiweisskorpers im normalen Knochenmark*. Arch Pathol Anatom Physiol Klin Med 1880; 80: 842–849.

Geschickter C.F., Copeland M.M. *Multiple myeloma*. Arch Surg 1928; 16: 807–863.

Grabar P., Williams C.A. *Methode permettant l'etude conjuguee des proprietes electrophoret-iques et immunochimiques d'un melange de pro-teines; application au serum sanguin*. Biochim Biophys Acta 1953; 10: 193–194.

Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.

IMWG – The International Myeloma Working Group. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol 2003; 121: 749–757.

Jurczyszyn A., Wolska-Smoleń T., Skotnicki A.B. *Mechanizmy patogenetyczne warunkujące nowe sposoby terapii szpiczaka mnogiego I. Znaczenie cytokin*. Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 137–143.

Keats J.J., Reiman T., Belch A.R., Pilarski L.M. *Ten years and counting: so what do we know about t(4;14)(p16;q32) multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2006; 47: 2289–2300.

Korngold L., Lipari R. *Multiple-myeloma proteins. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins*. Cancer.1956; 9: 262–272.

Kyle R.A. i wsp. *Multiple myeloma.* Blood 2008; 111: 2962–2972.

Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–33.

Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood 2008; 111: 2516–2520.

Longsworth L.G., Shedlovsky T., MacInnes D.A. *Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma*. J Exp Med 1939; 70: 399–413.

Matsui W., Wang Q., Barber J.P. i wsp. *Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance*. Cancer Res 2008; 68: 190–197.

Munshi N.C. *Plasma cell disorders: an historical perspective.* Hematology 2008; 2008: 297.

Smith A i wsp. *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005.* Br J Haematol 2005; 132: 410–451.

Myeloma Trialists' Collaborative Group. *Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials*. J Clin Oncol 1998; 16: 3832–3842.

Osserman E.F., DiRe L.B., DiRe J., Sherman W.H., Hersman J.A., Storb R. *Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma*. Acta Haematol 1982; 68: 215–223.

Peacock C.D., Wang Q., Gesell G.S. i wsp. *Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma*. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 4048–4053.

Perlzweig W.A., Delrue G., Geschicter C. *Hyper-proteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case.* JAMA 1928; 90: 755–757.

Podar K., Hideshima T., Chauhan D., Anderson K.C. *Targeting signalling pathways for the treatment of multiple myeloma*. Expert Opin Ther Targets 2005; 9: 359–381.

Solley S. *Remarks on the pathology of mollities ossium with cases.* Med Chir Trans Lond. 1844; 27: 435–461.

von Rustizky J. *Multiples Myelom.* Dtsch Z Chir 1873; 3: 162–172.

Waldeyer W. *Über bindegewebszellen*. Arch Mi-crobiol Anat 1875; 11: 176–194.

Wilson A.T. *Direct immunoelectrophoresis*. J Immunol 1964; 92: 431–434.

Vacca A., Ria R., Presta M. i wsp. *Alpha(v)beta(3) integrin engagement modulates cell adhesion, proliferation, and protease secretion in human lymphoid tumor cells*. Exp Hematol 2001; 29: 993–1003.

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 17

2

Grzegorz Rymkiewicz

Charakterystyka histopatologiczna, cytologiczna i immunofenotypowa nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych

---

Histopathological, cytological and immunophenotypical characteristics of the plasma cell neoplasms

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 18

Streszczenie

Niniejszy rozdział omawia najistotniejsze techniki diagnostyczne (obejmujące badania histopatologiczne, cytologiczne i ocenę immunofenotypu) obecnie stosowane w diagnostyce chorych na nowotwory z komórek plazmatycznych (PCNs). Chociaż ocena morfologiczna szpiku w tych nowotworach nadal traktowana jest jako złoty standard z uwagi na szybkość, dokładność i niski koszt badania, to inne techniki przyczyniają się do lepszej oceny czynników prognostycznych chorych na szpiczaka plazmatycznokomórkowego. Techniki te obejmują: ocenę immunofenotypu w badaniach immunohistochemicznych i w cytometrii przepływowej, oszacowanie zawartości komórkowego DNA i analizę cyklu komórkowego mierzonego w cytometrii przepływowej, badania cytogenetyczne i fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* komórek nowotworowych. W tym rozdziale omawia się nie tylko wpływ każdej z wymienionych podstawowych technik na diagnostykę różnicową nowotworów z komórek plazmatycznych, ale również wartość prognostyczną każdego parametru biologicznego. Postuluje się, że wszystkie wyżej wymienione techniki, oprócz standardowych metod morfologicznych, powinny być stosowane do rutynowej diagnostyki przypadków PCNs.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmatycznokomórkowy, morfologia, badania immunohistochemiczne, cytometria przepływowa, immunofenotypowe czynniki prognostyczne.

Abstract

This chapter reviews the most relevant diagnostic techniques (histopathology, cytology and immunophenotyping) currently used for the evaluation of patients with plasma cell neoplasms (PCNs). Although the bone marrow morphological examination of the PCNs still remains the „gold standard" technique for the fast, accurate and cost-effective diagnostics, other assays such as immunophenotyping estimated by immunohistochemistry and flow cytometry, DNA cell content and cell cycle analysis measured by flow cytometry, cytogenetics studies and fluorescence in situ hybridization of neoplastic cells may contribute to a better assessment of myeloma patients. Here, we discuss not only the contribution of each of these techniques to differential diagnosis of monoclonal gammopathies, but also the value of each of biological parameters as prognostic factors. We postulate that all above-mentioned techniques, besides standard morphological methods, should be used for the routine diagnostics of PCNs cases.

Key words: plasma cell myeloma, morphology, immunohistochemistry, flow cytometry, immunophenotype as prognostic factor.

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 19

Choroby rozrostowe z komórek plazmatycznych są rozpoznawane często na podstawie podwyższonego poziomu gamma-globulin w surowicy krwi oraz moczu i dzielą się na proliferacje poliklonalne (rozrosty nienowotworowe, nieomawiane w tym opracowaniu) i monoklonalne gammapatie. Diagnoza monoklonalnych gammapatii zwykle wymaga stwierdzenia podwyższonego odsetka komórek plazmatycznych (PCs, *plasma cells*) > 10% z nieprawidłowym immunofenotypem i/lub monoklonalnością. Prawidłowe klasyfikowanie tych schorzeń wymaga zintegrowania diagnostyki patomorfologiczno-laboratoryjno-radiologiczno-cytogenetycznej z objawami klinicznymi [San Miguel i wsp. 2006, McKenna i wsp. 2008, Kyle i wsp. 2009].

Nowotwory z komórek plazmatycznych (PCNs, *plasma cell neoplasms*) charakteryzują się monoklonalną proliferacją i nagromadzeniem komórek plazmatycznych, które typowo wydzielają pojedynczą monoklonalną immunoglobulinę, nazywaną paraproteiną lub M-proteiną. Nowa klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych została przedstawiona w tabeli 2.1.

Wyżej wymienione nowotwory należy zawsze różnicować z makroglobulinemią Waldenströma – chłoniakiem limfoplazmocytoidalnym (WM, *Waldenström's macroglobulinemia*, LPL, *Lymphoplasmacytic lymphoma*).

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*)
Szpiczak plazmatycznokomórkowy (plazmocytowy) (PCM, *plasma cell myeloma*)
Odmiany: Szpiczak bezobjawowy (tlący) (SMM, *asymptomatic*, *smoldering myeloma*) Szpiczak niewydzielający (*nonsecretory myeloma*) Białaczka plazmocytowa (plazmatycznokomórkowa) (PCL, *plasma cell leukemia*)
Plazmocytoma (*plasmacytoma*):
Odosobniona postać pozaszpikowa, forma pozakostna (*extraosseous, extramedullary plasmacytoma*) Odosobniona postać kostna, forma kostna, guz plazmocytowy odosobniony (*solitary plasmacytoma of bone*)
Choroby monoklonalnych depozytów immunoglobulinowych (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*)
Amyloidoza (skrobawica) pierwotna (PA, *primary amyloidosis*) Choroby łańcuchów ciężkich i lekkich (LHCDD, *systemic light and heavy chain deposition diseases*)

Tab. 2.1. Klasyfikacja WHO nowotworów z komórek plazmatycznytch [McKenna i wsp. 2008]

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 20

DIAGNOSTYKA

W zależności od prezentacji klinicznej pełna i nowoczesna diagnostyka patomorfologiczna *plasma cell neoplasms* obejmuje [San Miguel i wsp. 2006]:

- badania cytologiczne rozmazu szpiku lub ewentualnie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (FNAB, *fine needle aspiration biopsy*) zmian pozaszpikowych oraz badania histopatologiczne (HP) trepanobiopsji szpiku i tkanek pozaszpikowych w celu oceny morfologii,
- badania immunofenotypu za pomocą badań immunohistochemicznych (IH) i/lub cytometrii przepływowej (FCM) – o znaczeniu diagnostycznym i rokowniczym, w zależności od referencyjności i możliwości ośrodka terapeutyczno-diagnostycznego,
- ocenę ploidii DNA i cyklu komórkowego za pomocą FCM, głównie o znaczeniu rokowniczym [Orfao i wsp. 1994],
- badania cytogenetyczne, głównie o znaczeniu rokowniczym.

MORFOLOGIA

Ocena morfologii i odpowiedniego odsetka komórek plazmatycznych w rozmazie szpiku barwionego metodą May-Grünwalda-Giemsy jest jednym z trzech dużych kryteriów diagnostycznych koniecznych do rozpoznania PCNs. W badaniu HP trepanobiopsji szpiku zajęcie > 30% i w zakresie 10–30% stanowią elementy dużych i małych kryteriów diagnostycznych. Dodatkowo odsetek PCs w szpiku jest ważnym kryterium w diagnostyce różnicowej między PCMs (≥ 10%), MGUS (< 10%, średnio 3%) i *solitary plasmacytoma* [McKenna i wsp. 2008, Kyle i wsp. 2009]. W szpiczaku plazmatycznokomórkowym zwykle jest > 10% PCs, mimo że dystrybucja tych komórek w szpiku może być heterogenna i odsetek PCs może zależeć od miejsca, z którego pobrano trepanobiopsję. Wydajność diagnostyczna trepanobiopsji zależy od rozmiarów i jakości pobranego materiału, który powinien zawsze przekraczać długość 1,5 cm. Wykorzystanie trepanobiopsji (jako metody ilościowej i/lub jakościowej) jest najbardziej obiektywną metodą do oceny nacieku z komórek plazmatycznych, ale metoda ta wymaga nadal standaryzacji w PCNs. Ponadto przy oszacowaniu odpowiedzi na leczenie istotne znaczenie ma odsetek komórek plazmatycznych < 5%, traktowany jako jedno z kryteriów wymaganych do oceny kompletnej remisji. Najbardziej miarodajne wyniki ilościowe daje jednoczesne oglądanie preparatów histopatologicznych i rozmazów szpiku [Mioduszewska 1998]. Histopatologicznie nacieki z nowotworowych komórek plazmatycznych zlokalizowane są w podścielisku szpiku, między zatokami, a ich umiejscowienie odgrywa rolę w różnicowaniu z naciekami odczynowymi PCs. W przeciwieństwie do nacieków z komórek plazmatycznych o charakterze odczynowym, które występują w małych grupach dookoła drobnych naczyń krwionośnych szpiku, w szpiczaku plazmatycznokomórkowym komórki nowotworowe naciekają zwykle przestrzenie międzybeleczkowe większymi grupami, ogniskowo guzkami lub rozlanymi płatami komórek, wypełniając całe przestrzenie międzybeleczkowe. W przypadku niewielkiego zajęcia szpiku przez PCNs widoczne są prawidłowe elementy morfotyczne szpiku, które są wypierane stopniowo przez naciek nowotworowy w przypadku masywnego zajęcia szpiku. Jeżeli naciek z komórek plazma-

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 21

tycznych w szpiku stanowi < 30%, wyraźne cechy wypierania prawidłowych elementów morfotycznych szpiku potwierdzają rozpoznanie PCMs. Często w utkaniu nowotworu powstają jamiste przestrzenie wypełnione krwią. Zajęcie szpiku może mieć charakter ogniskowy, śródmiąższowy lub rozlany [Bartl i wsp. 1987]. Zajęcie szpiku przez > 30% nowotworowych komórek plazmatycznych jest dużym kryterium diagnostycznym, choć mogą zdarzyć się reaktywne procesy z podobnym odsetkiem PCs. W rutynowej diagnostyce histopatologiczno-laboratoryjnej należy poza oceną odsetka komórek plazmatycznych i charakteru ich nacieku w szpiku zwrócić uwagę na morfologiczną (ocena jakościowa) charakterystykę komórek plazmatycznych (ważny element diagnostyki w pozostałych nowotworach hematologicznych) [Carter i wsp. 1987, Bartl i wsp. 1987]. Obraz nowotworów z komórek plazmatycznych w badaniu HP, w rozmazach szpiku lub rozmazach uzyskanych dzięki FNAB jest różnorodny, nowotwór składa się z komórek plazmatycznych, których wygląd zależy od stopnia dojrzałości. Greipp i wsp. [Greipp i wsp. 1985] wyróżnili cztery morfologiczne podtypy oparte na stopniu dojrzałości komórki:

1. Dojrzały (*mature)*, zwany plazmocytowym (zbudowany z dojrzałych plazmocytów; małe jądro usytuowane ekscentrycznie z dominującą „szprychowatą" strukturą chromatyny i dojrzałą obfitą cytoplazmą, brak jąderek, widoczne przejaśnienie okołojądrowe, zarówno w lokalizacji szpikowej, jak i pozaszpikowej). Przypadki takie nie sprawiają trudności diagnostycznych na poziomie morfologii.
2. Pośredni (*intermediate)*, nie spełnia kryteriów podtypu dojrzałego i niedojrzałego. Przypadki takie nie sprawiają trudności diagnostycznych na poziomie morfologii.
3. Niedojrzały (*immature*), zbudowany z dojrzałych plazmocytów i komórek o bardziej blastycznej morfologii; jądra tych komórek mają luźniejszą chromatynę, tracą one układ „szprychowaty", widoczne są jąderka, duże jądro, ekscentrycznie usytuowane, z chromatyną rozlaną z jąderkiem lub bez jąderka > 2 μm, z obfitą cytoplazmą. Przypadki takie wymagają diagnostyki różnicowej z chłoniakami z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego jak WM, zdarzają się w PCM z t(11;14) (ryc. 2.1 i 2.2).
4. Plazmablastyczny (*plasmablastic*), zwany też anaplastycznym (komórki są większe, z bardzo wysokim stosunkiem jądra do cytoplazmy, z ubogą zasadochłonną cytoplazmą i centralnie usytuowanym niedojrzałym dużym jądrem z siateczkową strukturą chromatyny, dominującym jąderkiem/jąderkami i brakiem lub niewidocznym okołojądrowym przejaśnieniem). Przypadki takie wymagają różnicowania między *plasmablastic plasma cell myeloma* a *plasmablastic lymphoma* i innymi chłoniakami nie-Hodgkina o dużej agresywności klinicznej. Przypadki takie często mają lokalizację pozaszpikową, ale naciekają destrukcyjnie elementy kostne (patrz różnicowanie na poziomie badań IH i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [FISH]).

W czterech ww. podtypach zostały bliżej określone cechy cytologiczne komórek plazmatycznych wchodzących w skład nacieku nowotworowego [Greipp i wsp. 1985]:

- dojrzały PCM (cechy cytologiczne komórek szpiczakowych: > 10% dojrzałych PCs, < 2% plazmablastów i < 13% niedojrzałych PCs),
- pośredni PCM, niespełniający kryteriów cytologicznych podtypu dojrzałego i niedojrzałego,
- niedojrzały PCM (cechy cytologiczne komórek szpiczakowych: > 12% niedojrzałych PCs, < 10% dojrzałych PCs i < 2% plazmablastów),
- plazmablastyczny PCM (cechy cytologiczne komórek szpiczakowych: > 2% plazmablastów).

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:08 Strona 22

We wszystkich podtypach mogą występować plazmatyczne komórki wielojądrzaste i olbrzymie, a w podtypach niżej zróżnicowanych – komórki pleomorficzne i anaplastyczne. W obrazie histopatologicznym i cytologicznym występują często złogi immunoglobulin w postaci cytoplazmatycznych lub pozakomórkowych ciałek Russela i ciałek Dutchera.

W przypadku MGUS aspirat szpiku zawiera < 10% PCs, średnio 3%, a w trepanobiopsji widoczny jest minimalnie podwyższony lub prawidłowy odsetek PCs. Komórki rozmieszczone są śródmiąższowo, nawet pojedynczo, lub tworzą drobne skupienia w szpiku. PCs są zwykle dojrzałe, czasami z ciałkami Russela i/lub Dutchera [Perez-Persona i wsp. 2007, No authors listed 2003]. MGUS jest traktowane jako schorzenie przednowotworowe z takimi samymi zaburzeniami genetycznymi jak pozostałe rozrosty nowotworowe z PCs. Chorzy z IgM(+) i IgA(+) MGUS mają większe ryzyko progresji do postaci nowotworowych niż ci z IgG(+) MGUS [Kyle i Rajkumar 2006].

Znaczenie prognostyczne morfologii zostało wielokrotnie potwierdzone [Bartl i wsp. 1987, Carter i wsp. 1987, Fritz i wsp. 1984]. Zatem zarówno masywne zajęcie szpiku, jak i rozlany typ nacieku oraz plazmablastyczna morfologia są ogólnie związane ze złą prognozą [Greipp i wsp. 1985, Bartl i wsp. 1987, Carter i wsp. 1987, Fritz i wsp. 1984].

W przypadkach WM zwykle w przestrzeniach międzybeleczkowych szpiku widoczny jest naciek złożony z drobnych komórek limfoidalnych, z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego na różnym poziomie zróżnicowania.

W przypadkach białaczki plazmocytowej w rozmazach z krwi komórki plazmatyczne są małe ze względnie skąpą cytoplazmą i przypominają komórki limfoidalne z różnicowaniem plazmatycznokomórkowym (*plasmacytoid lymphocytes*). PCs są widoczne w rozmazie krwi w około 15% przypadków, zwykle w niewielkim odsetku.

BADANIA IMMUNOHISTOCHEMICZNE

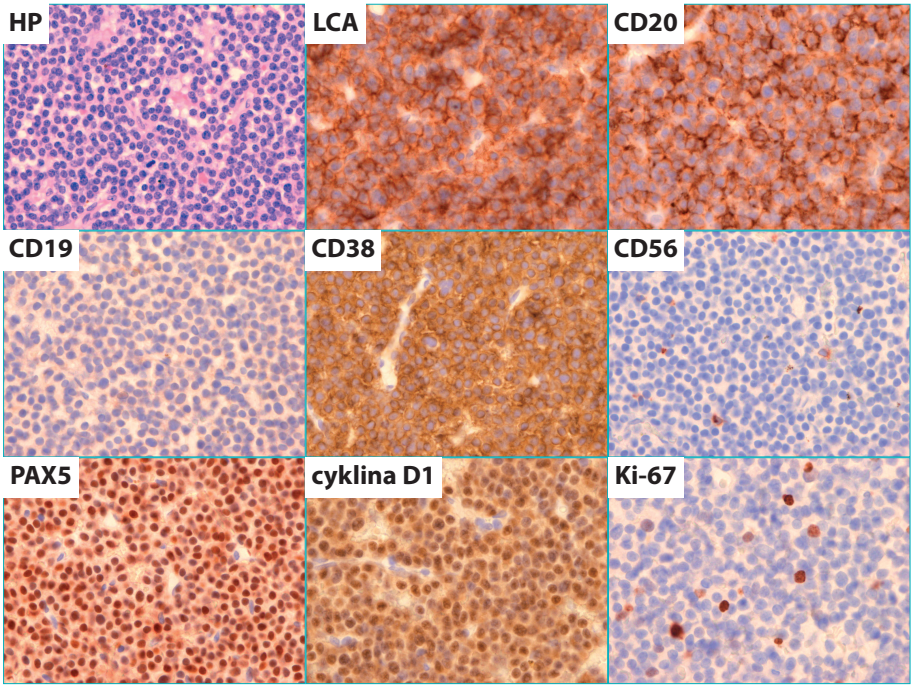
W postaciach kostnych ocenę cytologiczną rozmazu wraz z badaniem histopatologicznym (HP) trepanobiopsji pod kątem obecności plazmocytów uzupełnia się badaniem immunohistochemicznym (IH) z nielicznymi przeciwciałami (CD79a, CD138, vs38c, CD56) (ryc. 2.1). Badanie HP/IH umożliwia faktyczne oszacowanie stopnia zajęcia szpiku przez PCNs [McKenna i wsp. 2008]. Ocena klonalności za pomocą określenia cytoplazmatycznej immunoglobuliny (Ig) w badaniu IH nie jest metodą polecaną do określenia odsetka PCs, choć we wcześniejszych opracowaniach traktowana była jako ważna metoda potwierdzająca monoklonalny charakter komórek plazmatycznych [Peterson i wsp. 1986, Thiry i wsp. 1993].

W postaciach pozakostnych standardem jest badanie HP/IH oraz ewentualne badanie FNAB/FCM guza (ryc. 2.2 i 2.1). Materiał uzyskany dzięki FNAB może być również podstawą diagnostyki cytogenetycznej [Rymkiewicz i wsp. 2006]. W diagnostyce różnicowej należy zawsze uwzględnić pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT z wybitnym różnicowaniem plazmatycznokomórkowym oraz LPL. W prezentacji pozakostnej nowotworu o wysokiej aktywności proliferacyjnej, z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego, w algorytmie diagnostycznym wykorzystuje się negatywne odczyny IH: CD20(-) i PAX5(-) oraz obecność dodatniego odczynu CD138(+) na nowotworowych komórkach plazmatycznych. Jeśli spełnione są te kryteria

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 23

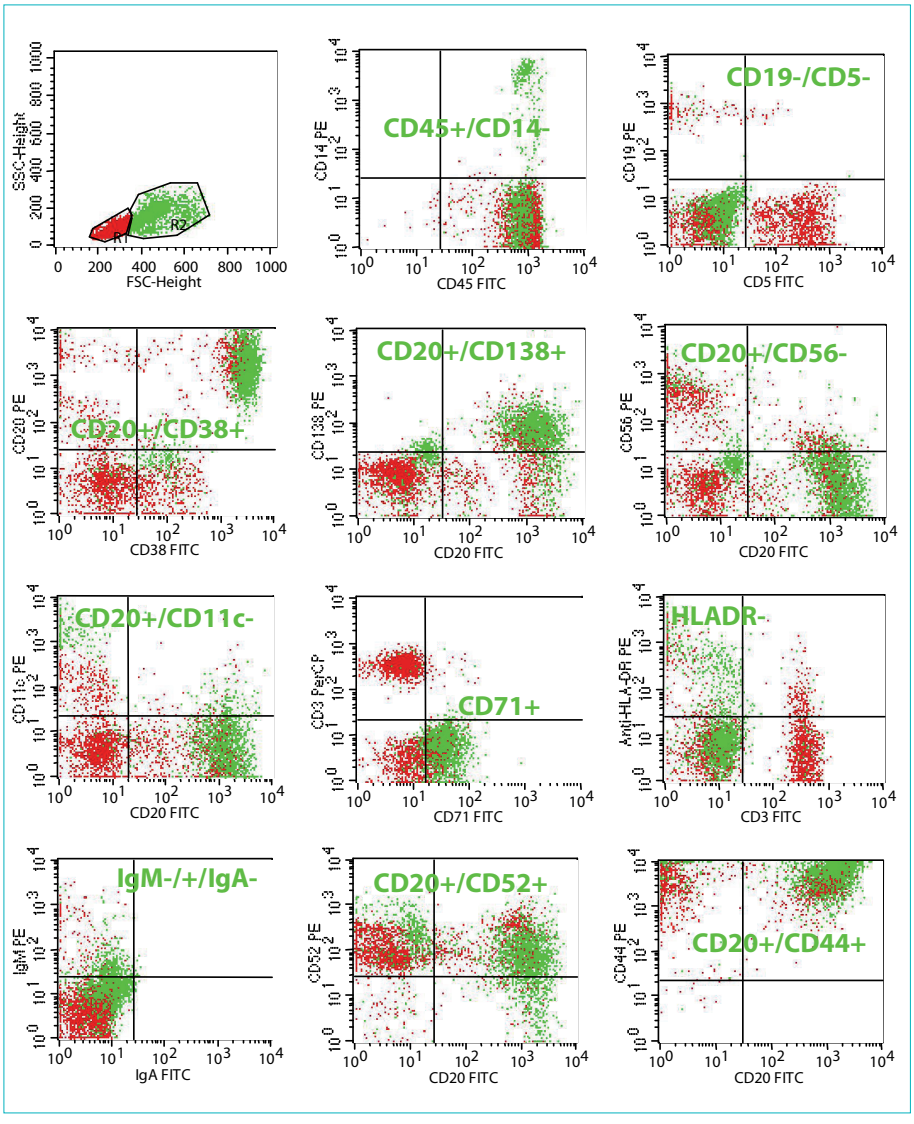
IH w konfrontacji z danymi klinicznymi, należy wdrożyć diagnostykę różnicową z wykorzystaniem metody FISH do detekcji snRNA wirusa Epsteina-Barr (EBV) i oceny herpeswirusa człowieka typu 8 (HHV-8) metodą *real-time* PCR lub *nested* PCR. Diagnostyka różnicowa rozrostów CD20(-)/PAX5(-)/CD138(+) obejmuje:

- EBV(+)/HHV8(-) chłoniaka plazmablastycznego (*plasmablastic lymphoma*),
- EBV(+/-)/HHV8(+) pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL, *primary effusion lymphoma*) CD30(+),
- EBV(-)/ALK(+) chłoniaka z dużych komórek B, ALK pozytywnego (*ALK positive large B-cell lymphoma*, ALK(+)DLBCL): IgA(+)/lambda(+)/EMA(+)),
- EBV(-)/ALK(-)/HHV8(-) plazmablastycznego szpiczaka plazmatycznokomórkowego /plazmablastycznego (*plasmacytoma*): IgG(+) lub A(+), kappa(+) lub lambda(+) [www.nccn.org].



Ryc. 2.1. Obraz histopatologiczno-immunohistochemiczny (HP/IH) odosobnionej postaci pozaszpikowej plasmocytoma, z t(11;14) i z ekspresją cykliny D1, materiału pobranego chirurgicznie z guza okolicy mostka od tego samego chorego co na rycinie 2.2. W badaniu HP komórki nowotworowe mają bardziej limfoidalną morfologię niż w klasycznej postaci *plasmocytoma*. Nowotwór charakteryzują dodatnie odczyny IH: LCA(+)/CD20(+)/CD38(+)/PAX-5(+)/cyklinaD1(+), oraz negatywne odczyny: CD19(-)/CD56(-). Zwraca uwagę niewielka aktywność proliferacyjna nowotworu mierzona za pomocą indeksu Ki-67 (x400)

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 24



Ryc. 2.2. Obraz cytometryczny odosobnionej postaci pozaszpikowej plasmocytoma, z t(11;14) i z ekspresją cykliny D1, materiału uzyskanego dzięki biopsji cienkoigłowej guza okolicy mostka. Na wykresie FSC/SSC widoczne dwie populacje komórek: mniejsze (czerwone) odpowiadają prawidłowym limfocytom T i B oraz większe (zielone) odpowiadające nowotworowym komórkom plazmatycznym. Komórki nowotworowe charakteryzują się ekspresją antygenów: CD45(+)high/CD19(-)/CD5(-)/CD20(+)high/CD38(+)/CD138(+)/CD56(-)/CD11c(-)/CD71(+)/HLADR(-)/CD52(+)/CD44(+) z niewielkim nagromadzeniem łańcucha ciężkiego klasy IgM na powierzchni komórek

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 25

BADANIA Z ZASTOSOWANIEM CYTOMETRII PRZEPŁYWOWEJ

Cytometria przepływowa (FCM) jest narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym między innymi do identyfikacji prawidłowych i patologicznych komórek plazmatycznych; umożliwia różnicowanie nowotworów z dojrzałych limfocytów B (B-NHLs) z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego i nowotworów plazmatycznokomórkowych. Dodatkowo FCM pozwala na ocenę czynników prognostycznych w PCNs [Perez-Persona i wsp. 2007].

Mimo licznych korzyści, jakie daje nam ocena FCM, ma ona pewne ograniczenia diagnostyczne dotyczące zaniżania ilości nowotworowych komórek plazmatycznych. Zwykle w badaniu FCM komórek plazmatycznych jest wielokrotnie mniej niż w ocenie histopatologicznej, z powodu różnic w typach materiałów do badań HP i FCM, utraty części PCs w trakcie preparatyki cytometrycznej [Smock i wsp. 2007, Lin i wsp. 2004, Rawstron i wsp. 1997]. Z powodu ograniczeń tej metody czułość wykrywania PCNs i MGUS wynosi około 0,01% [Rawstron i wsp. 2002]. Jednak większa czułość FCM w stosunku do badań HP/IH w diagnostyce MGUS wynika z ilościowego wykrywania obu subpopulacji PCs, prawidłowej i patologicznej. Najważniejszą cechą różniącą MGUS od innych PCNs jest identyfikacja znaczącego odsetka prawidłowych PCs wymieszanych z komórkami patologicznymi (w przypadkach innych PCNs może występować mały odsetek prawidłowych PCs < 3%) [Ocqueteau i wsp. 1998]. Wyniki Perez-Persona i wsp. [Perez-Persona i wsp. 2007, Perez-Persona i wsp. 2009] wskazują, że ocena FCM immunofenotypu patologicznych komórek plazmatycznych podczas diagnostyki jest bardzo wartościowym narzędziem, oszacowującym różne ryzyko progresji, które pomaga w indywidualizacji strategii postępowania klinicznego u chorych na MGUS i SMM. Badania FCM z szerszym panelem przeciwciał wraz z badaniem cytogenetycznym powinny stanowić uzupełnienie rutynowej diagnostyki nowotworów z komórek plazmatycznych z oceną czynników prognostycznych.

Wiadomo, że fenotypowo prawidłowe PCs różnią się od patologicznych, szczególnie w zakresie ekspresji antygenów: CD19, CD45, CD56 i CD38. W podstawowej diagnostyce cytometrycznej PCNs wykorzystuje się różnice w immunofenotypie między prawidłowymi PCs: CD38(+)^{higher}/CD19(+)/CD56(-) a patologicznymi PCs: CD38(+)^{weaker}/CD19(-)/CD56 (+/–) [Mc Kenna i wsp. 2008, Rawstron i wsp. 2008, Perez-Persona i wsp. 2007, Perez-Persona i wsp. 2009, Ocqueteau i wsp. 1998]. Zgodnie z zaleceniami *European Myeloma Network* w identyfikacji komórek plazmatycznych i ich ocenie ilościowej w FCM należy w pierwszej próbie równocześnie oceniać CD38, CD138 i CD45. Pierwsze bramkowanie powinno obejmować populację komórek CD38(+) *vs* CD138(+). Do oszacowania patologicznych PCs minimalny panel stosowanych przeciwciał powinien obejmować: CD19 i CD56. Preferowany panel powinien obejmować również ocenę ekspresji: CD20, CD117, CD28 i CD27 [Rawstron i wsp. 2008]. W FCM wykorzystuje się intensywną ekspresję CD38 na PCs wspólnie z ekspresją CD138 w kombinacji z mglistą ekspresją lub brakiem ekspresji CD45 (CD38/CD138/CD45) w łączności z parametrami ziarnistości na wykresie FSC/SSC [Lin i wsp. 2004]. CD38 nie jest specyficzne tylko dla komórek plazmatycznych. Mimo że antygen ten występuje na licznych komórkach szpiku, FCM wskazuje, że intensywność ekspresji CD38 na PCs jest wyraźnie wyższa od ekspresji na innych komórkach. Wybitna ekspresja

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 26

CD38 (+^{higher}) jest określana jako specyficzny marker prawidłowych PCs, a patologiczne PCs mają tę ekspresję nieznacznie niższą CD38(+^{weaker}) [Perez-Persona i wsp. 2007, Craig i Foon 2008, San Miguel i wsp. 2006]. Do identyfikacji PCs wykorzystuje się ocenę ekspresji CD138; jest ona bardziej swoista niż CD38, ale jest mniej czuła. Ekspresja tego antygenu wykrywana jest na prawidłowych i patologicznych PCs, a nie występuje na innych komórkach szpiku. W prawidłowym szpiku zwykle widoczne są dwie podgrupy PCs: subpopulacja aktywna proliferacyjnie CD45(+) i mała subpopulacja CD45(-) lub CD45(+^{weaker}) [Schneider i wsp. 1997, Moreau i wsp. 2004, Craig i Foon 2008]. W MGUS widoczne są obie populacje, monoklonalna i poliklonalna PCs, ostatnia rzadko widywana jest w PCNs. Mimo że większość PCNs traci ekspresję antygenów pan-B, to jednak <15% nowotworów z komórek plazmatycznych posiada ekspresję jednego z wymienionych antygenów: CD19, CD20, CD22 i rzadko CD10 (ryc. 2.1) [San Miguel i wsp. 1986, Lin i wsp. 2004]. Podobnie obecność powierzchniowej immunoglobuliny (sIg) została potwierdzona na ponad ⅓ przypadków PCNs. Profil ekspresji antygenów w PCM różni się od profilu komórek plazmatycznych w MW. PCNs zwykle są CD19(-)/CD20(-), różniąc się od prawidłowych PCs CD19(+)/CD20(-) i komórek B-NHLs CD19(+)/CD20(+). Mimo że 10% PCNs posiada ekspresję CD20, a mniejszy odsetek jest nawet CD19(+), to ekspresja obu jest bardzo rzadka (ryc. 2.1 i 2.2) [Lin i wsp. 2004, Craig i Foon 2008]. Ekspresja CD20 w PCNs jest związana z bardziej limfoidalną morfologią i obecnością translokacji t(11;14) – nie jest więc wyłącznie swoista dla chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) z dodatnim jądrowym odczynem IH na cyklinę D1 w badaniach histopatologicznych (ryc. 2.1) [Hoyer i wsp. 2000].

PCs wchodzą w interakcje ze środowiskiem w szpiku za pomocą licznych cząsteczek: I) β1 integryn, obejmujących VLA-1 (CD29-CD49a), VLA-4 (CD29-CD49d) i VLA-5 antygenów (CD29-CD49e; ich niska ekspresja lub jej brak pogarsza rokowanie); II) β2 integryn, obejmujących LFA-1 (CD11a-CD18; ich niska ekspresja lub jej brak pogarsza rokowanie); III) proteoglikanów, syndekan-1 (CD138) i CD44 i IV) cząsteczek należących do superrodziny immunoglobulin: CD56 (N-CAM), CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2) i CD50 (ICAM-3) [Pellat-Deceunynck i wsp. 1995]. Wśród innych antygenów występujących na PCNs wykrywa się: CD117, który występuje u około 33% chorych [Lin i wsp. 2004]; CD13 i CD33, występujące w około 25% przypadków, i kostymulatory, zaangażowane w aktywację limfocytów B i T, jak CD40 i CD28 (pozytywne odpowiednio w 70% i 40% przypadków PCNs) [Pellat-Deceunynck i wsp. 1994, Rawstron i wsp. 2008]. Wielu autorów poszukiwało czynników prognostycznych, analizując ekspresję poszczególnych antygenów, jednak wyniki nadal są sprzeczne. Część autorów uważa, że ekspresja CD20, CD45, sIg koreluje ze złą prognozą [San Miguel i wsp. 1991, Schneider i wsp. 1997, Moreau i wsp. 2004]. Aberrentna ekspresja CD56 występuje na większości przypadków PCNs, umożliwiając zasiedlanie (*homing*) komórkom nowotworowym szpiku, ale w zaawansowanej fazie choroby komórki nowotworowe tracą ekspresję tej molekuły. Utrata ekspresji CD56 i wyższa ekspresja CD44 są związane, na przykład, z pozaszpikową prezentacją nowotworu (ryc. 2.2) [Rawstron i wsp. 1999]. Ekspresja CD28 jest związana z wyraźną aktywnością choroby, prawdopodobnie ściśle związaną z wysoką aktywnością proliferacyjną, co pogarsza rokowanie (EFS, skrócenie przeżyć wolnych od zdarzeń niepożądanych), a ekspresja CD117 (występująca w PCNs, w tym również często MGUS) związana jest z lepszym rokowaniem. Z tych też powodów pacjenci z fenotypem komórek nowotworowych: CD56(-)/CD117(-) lub CD56(-)/CD28(+) mają gorsze rokowanie. Utratę ekspresji CD27 obserwuje się często podczas progresji choroby [Bataille i wsp. 2006]. Hiszpańska grupa ba-

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 27

dawcza PETHEMA przedstawiła klasyfikację prognostyczną w oparciu o badanie immunofenotypu komórek szpiczakowych z uwzględnieniem ww. antygenów: I grupa złego rokowania – CD28(+)/CD117(-) (PFS, czyli czas wolny od progresji, 30 miesięcy); II grupa pośredniego ryzyka – CD28(-)/CD117(-) (PFS 37 miesięcy); III grupa dobrego rokowania – CD28(-)/CD117(+) (PFS 45 miesięcy) [Mateo i wsp. 2008].

Białaczka plazmocytowa może być zmianą pierwotną (*primary PCL*) lub pojawić się w trakcie leczenia PCM (*secondary PCL*). Za kryterium diagnostyczne PCL przyjmuje się obecność plazmocytów we krwi obwodowej w ilości > 2×10^9/l lub więcej niż 20% krwinek białych. W porównaniu do IgG(+) lub IgA(+) PCMs białaczka plazmocytowa zdarza się częściej w przypadku produkcji łańcucha lekkiego, IgD lub IgE, przez nowotworowe komórki plazmatyczne. Ponadto cechą różniącą PCL od pozostałych PCNs jest brak ekspresji CD56 [Pellat-Deceunynck i wsp. 1998, Rawstron i wsp. 1999]. PCL znacznie pogarsza rokowanie w PCNs. Ocena ilości krążących PCs u świeżo rozpoznanych pacjentów z PCMs za pomocą FCM potwierdza znaczenie obecności krążących komórek nowotworowych jako niezależnego od innych uznanych parametrów laboratoryjnych czynnika prognostycznego dla czasu całkowitego przeżycia (OS) [Nowakowski i wsp. 2005]. Wzrost ilości krążących nieprawidłowych PCs w krwi obwodowej podczas wstępnej diagnostyki, leczenia i trwania choroby oraz bezpośrednio przed przeszczepem autologicznym jest złym czynnikiem prognostycznym. Oszacowanie klonalności za pomocą oceny powierzchniowych i cytoplazmatycznych łańcuchów lekkich kappa/lambda jest uznaną metodą diagnostyczną w FCM. Szpiczak plazmatycznokomórkowy typowo posiada cytoplazmatyczny monoklonalny łańcuch lekki i nie ma łańcucha powierzchniowego. Stwierdzenie klonalności plazmocytów opiera się na zaburzonym stosunku kappa:lambda powyżej 4:1 lub poniżej 1:2 w badaniach IH (analiza minimum 100 komórek plazmatycznych) lub immunofluorescencji [Durie i wsp. 2006], ale uważa się, że bardziej charakterystyczna dla nowotworowych komórek plazmatycznych jest nieprawidłowa ekspresja antygenów niż ocena monoklonalności.

Fenotyp PCs w makroglobulinemii Waldenströma różni się od innych PCNs obecnością licznych antygenów limfoidalnych i pan-B: CD45(+)/CD19(+)/CD20(+)/FMC7(+)/CD22(+)/CD23(-)/CD10(-)/CD38(+/-)/CD138(+/-)/CD56(-)/CD5(-)/sIg(+) typowo z restrykcją kappa [Swerdlow i wsp. 2008].

Po leczeniu oszacowanie klonalności na PCs w badaniu FCM jest mało użyteczne, natomiast najważniejsze w ocenie ewentualnej choroby resztkowej jest określenie patologicznych fenotypów na komórkach plazmatycznych. FCM jest wiarygodną metodą w ocenie remisji [Rawstron i wsp. 2002, Rawstron i wsp. 2008], a ostatnie doniesienia wskazują, że wielowariantowa analiza choroby resztkowej w PCMs za pomocą FCM 100 dni po przeszczepie autologicznym szpiku jest najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS [Paiva i wsp. 2008].

Wcześniej wspomniane niezgodności między odsetkiem PCs ocenianych za pomocą FCM a morfologią w badaniu HP trepanobioptatu są związane głównie z jakością obu materiałów. Te same niezgodności dotyczą odsetka komórek w rozmazach w badaniu FISH i w badaniach molekularnych. Z wyjaśnień tych niezgodności ilościowych wynika, że pierwszy bogatokomórkowy aspirat wraz z pobraniem trepanobioptatu służy główne do wykonania rozmazu cytologicznego, a drugi, już gorszej jakości, do FCM, badań cytogenetycznych i molekularnych. Poza tym, w części przypadków PCNs wzrasta odsetek włókien retikulinowych utrudniających przedostawanie się nowotworowych komórek plazmatycznych do aspiratu. Zostało podkreślone w ostatnich pracach, że ilościowe oszacowanie PCs przez FCM ma większa wartość prognostyczną w PCNs niż

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 28

oszacowanie morfologiczne ilości PCs [Rawstron i wsp. 2008, Mateo i wsp. 2008]. Dodatkowo FCM umożliwia diagnostykę różnicową między rzadkimi przypadkami IgM(+) PCMs a innymi B-NHLs przebiegającymi z paraproteinemią IgM, które mają zupełnie inny fenotyp [Rymkiewicz i wsp. 2005]. Ponadto wykazanie w FCM patologicznych PCs może być użyteczne u pacjentów z *nonsecretory myeloma* i pierwotną amyloidozą. Niezaprzeczalnie FCM umożliwia precyzyjne oszacowanie ilości antygenów, np: CD20 i CD52, mogące mieć znaczenie w ewentualnie planowanej immunoterapii (ryc. 2.2) [Lin i wsp. 2004].

Przewaga FCM w rozpoznawaniu PCNs nad innymi metodami diagnostycznymi opiera się na:

- analizie ilościowej i jakościowej PCs w szpiku. Ocena wieloparametrowa wielu markerów na PCs wraz z określeniem monoklonalności i patologicznego immunofenotypu jest bardziej specyficzna niż badania IH;
- identyfikacji czynników prognostycznych, szczególnie w MGUS i SMM, opartej na różnych proporcjach PCs (w innych postaciach PCNs prognostyczne znaczenie immunofenotypu nie zostało dotychczas precyzyjnie określone);
- ocenie skuteczności leczenia, choroby resztkowej i wiarygodnej remisji [Rawstron i wsp. 2002, Rawstron i wsp. 2008].

prawidłowe PCs	CD38(+)^{higher}/CD19(+)/CD56(-)
patologiczne PCs	CD38(+)^{weaker}/CD19(-)/CD56 (+/-)
morfologiczne niekorzystne czynniki prognostyczne	niedojrzały i plazmablastyczny podtyp morfologiczny oparty na badaniach HP i ocenie rozmazu cytologicznego; masywne zajęcie szpiku w postaci „litego" nacieku
immunofenotypowe niekorzystne czynniki prognostyczne	CD19(+), CD28(+), CD40(+), CD44(+)^{higher}, CD45(+), CD56(-), CD117(-), CD11a(-)/CD11a(+)^{weaker}, CD49e(-)/CD49e(+)^{weaker}, klasa IgA łańcucha ciężkiego, łańcuch lekki lambda
immunofenotypowe korzystne czynniki prognostyczne	translokacja t(11;14) z ekspresją CD20(+), CD27(+), CD79a(+)

Tab. 2.2. Immunofenotyp prawidłowych i patologicznych komórek plazmatycznych (PCs) w szpiku oraz niekorzystne morfologiczno-immunofenotypowe czynniki prognostyczne nowotworów z komórek plazmatycznych

Piśmiennictwo

Bartl R., Frisch B., Fateh-Moghadam A., Kettner G., Jaeger K., Sommerfeld W. *Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective study of 674 cases*. Am J Clin Pathol 1987; 87: 342–355.

Bataille R., Jégo G., Robillard N., Barillé-Nion S., Harousseau J.L., Moreau P., Amiot M., Pellat-Deceunynck C. *The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of „many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy*. Haematologica 2006; 91: 1234–1240, Review.

Carter A., Hocherman I., Linn S., Cohen Y., Tatarsky I. *Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma*. Cancer 1987; 60: 1060–1065.

Craig F.E., Foon K.A. *Flow cytometric immunophenotyping for haematology neoplasms*. Blood 2008; 111: 3941–3967.

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 29

Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Gahrton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadaro M., Cavo M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S.V. *International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia 2006; 20: 1467–1473.

Fritz E., Ludwig H., Kundi M. *Prognostic relevance of cellular morphology in multiple myeloma*. Blood 1984; 63: 1072–1079.

Greipp P.R., Raymond N.M., Kyle R.A., O'Fallon W.M. *Multiple Myeloma: significance of plasmablastic subtype in morpological classification*. Blood 1985; 65: 305–310.

Hoyer J.D., Hanson C.A., Fonseca R., Greipp P.R., Dewald G.W., Kurtin P.J. *The (11;14) (q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study*. Am J Clin Pathol 2000; 113: 831–837.

Kyle R.A., Rajkuma S.V. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia 2009; 23: 3–9, Review.

Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol 2006; 134: 573––589, Review.

Lin P., Owens R., Tricot G., Wilson C.S. *Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma*. Am J Clin Pathol 2004; 121: 482–488.

Mateo G., Montalbán M.A., Vidriales M.B., Lahuerta J.J., Mateos M.V., Gutiérrez N., Rosiñol L., Montejano L., Bladé J., Martínez R., de la Rubia J., Diaz-Mediavilla J., Sureda A., Ribera J.M., Ojanguren J.M., de Arriba F., Palomera L., Terol M.J., Orfao A., San Miguel J.F.; PETHEMA Study Group; GEM Study Group. *Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy*. J Clin Oncol 2008; 26: 2737–2744.

McKenna R.W., Kyle R.A., Kuehi W.M., Grogan T.M., Harris N.L., Coupland R.W. Plasma cell neoplasms. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J., editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press Lyon 2008: 200–213.

Mioduszewska O. *Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej*. Pol J Pathol 49, no 4, Suppl 1998: 60–65.

Moreau P., Robillard N., Avet-Loiseau H., Pineau D., Morineau N., Milpied N., Harousseau JL, Bataille R. *Patients with CD45 negative multiple myeloma receiving high-dose therapy have a shorter survival than those with CD45 positive multiple myeloma*. Haematologica 2004; 89: 547–551.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin's Lymphomas V2.2009, www.nccn.org

No authors listed. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group*. Br J Haematol 2003; 121: 749–757.

Nowakowski G.S., Witzig T.E., Dingli D., Tracz M.J., Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A., Dispenzieri A., Greipp P.R., Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Blood 2005; 106: 2276–2279.

Ocqueteau M., Orfao A., Almeida J., Bladé J., González M., García-Sanz R., López-Berges C., Moro M.J., Hernández J., Escribano L., Caballero D., Rozman M., San Miguel J.F. *Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma*. Am J Pathol 1998; 152: 1655–1665.

Orfão A., García-Sanz R., López-Berges M.C., Belén Vidriales M., González M., Caballero M.D., San Miguel J.F. *A new method for the analysis of plasma cell DNA content in multiple myeloma samples using a CD38/propidium iodide double staining technique*. Cytometry 1994; 17: 332–339.

Paiva B., Vidriales M.B., Cerveró J., Mateo G., Pérez J.J., Montalbán M.A., Sureda A., Montejano L., Gutiérrez N.C., García de Coca A., de Las Heras N., Mateos M.V., López-Berges M.C., García-Boyero R., Galende J., Hernández J., Palomera L., Carrera D., Martínez R., de la Rubia J., Martín A., Bladé J., Lahuerta J.J., Orfao A., San Miguel J.F.; GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. *Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation*. Blood 2008; 112: 4017–4023.

Pellat-Deceunynck C., Barillé S., Jego G., Puthier D., Robillard N., Pineau D., Rapp M.J., Harousseau J.L., Amiot M., Bataille R. *The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma*. Leukemia 1998; 12: 1977–1982.

r2_:Layout 1 2010-07-12 11:09 Strona 30

Pellat-Deceunynck C., Barillé S., Puthier D., Rapp M.J., Harousseau J.L., Bataille R., Amiot M. *Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization*. Cancer Res 1995; 55: 3647–3653.

Pellat-Deceunynck C., Bataille R., Robillard N., Harousseau J.L., Rapp M.J., Juge-Morineau N., Wijdenes J., Amiot M. *Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells*. Blood 1994; 84: 2597–2603.

Pérez-Persona E, Vidriales M.B., Mateo G., García-Sanz R., Mateos M.V., de Coca A.G., Galende J., Martin--Nuñez G., Alonso J.M., de Las Heras N., Hernández J.M., Martín A., López-Berges C., Orfao A., San Miguel J.F. *New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells*. Blood 2007; 110: 2586–2592.

Pérez-Persona E., Mateo G., García-Sanz R., Mateos M.V., de Las Heras N., de Coca A.G., Hernández J.M., Galende J., Martín-Nuñez G., Bárez A., Alonso J.M., Martín A., López-Berges C., Orfao A., San Miguel J.F., Vidriales M.B. *Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells*. Br J Haematol 2009; 148: 110–114.

Peterson L.C., Brown B.A., Crosson J.T., Mladenovic J. *Application of the immunoperoxidase technic to bone marrow trephine biopsies in the classification of patients with monoclonal gammopathies*. Am J Clin Pathol 1986; 85: 688–693.

Rawstron A., Barrans S., Blythe D., Davies F., English A., Pratt G., Child A., Morgan G., Jack A. *Distribution of myeloma plasma cells in peripheral blood and bone marrow correlates with CD56 expression*. Br J Haematol 1999; 104: 138––143.

Rawstron A.C., Davies F.E., DasGupta R., Ashcroft A.J., Patmore R., Drayson M.T., Owen R.G., Jack A.S., Child J.A., Morgan G.J. *Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation*. Blood 2002; 100: 3095–3100.

Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M., Bezdíčková L., Brooimans R.A., Bumbea H., Dalva K., Fuhler G., Gratama J., Hose D., Kovarova L., Lioznov M., Mateo G., Morilla R., Mylin A.K., Omede P., Pellat-Deceunynck C., Andres M.P., Petrucci M., Ruggeri M., Rymkiewicz G., Schmitz A., Schreder M., Seynaeve C., Spacek M., de Tute R.M., Van Valckenborgh E., Weston-Bell N., Owen R.G., San Miguel J., Sonneveld P., Johnsen H.E. *Report of the European Myeloma Network (EMN) on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders*. Haematologica 2008; 93: 431–438.

Rawstron A.C., Owen R.G., Davies F.E., Johnson R.J., Jones R.A., Richards S.J., Evans P.A., Child J.A., Smith G.M., Jack A.S., Morgan G.J. *Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage*. Br J Haematol 1997; 97: 46–55.

Rymkiewicz G., Ptaszyński K., Walewski J., Błachnio K., Swoboda P., Gos M., Paszkiewicz-Kozik E., Woroniecka R., Pieńkowska-Grela B., Czarnocka M., Janik P. *Unusual cyclin D1 positive marginal zone lymphoma of mediastinum*. Med Oncol 2006; 23: 423–428.

Rymkiewicz G., Gos M., Błachnio K., Woroniecka R., Swoboda P., Pieńkowska-Grela B., Kulińska M., Borawska A., Janik P., Walewski J. *Mantle cell lymphoma presenting with paraproteinemia*. Med Oncol 2005; 22: 319–324.

San Miguel J.F., Caballero M.D., Gonzalez M., Zola H., Lopez Borrasca A. *Immunological phenotype of neoplasms involving the B cell in the last step of differentiation*. Br J Haematol 1986; 62: 75–83.

San Miguel J.F., González M., Gascón A., Moro M.J., Hernández J.M., Ortega F., Jimenez R., Guerras L., Romero M., Casanova F. i wsp. *Immunophenotypic heterogeneity of multiple myeloma: influence on the biology and clinical course of the disease. Castellano-Leones (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies*. Br J Haematol 1991; 77: 185–190.

San Miguel J.F., Gutiérrez N.C., Mateo G., Orfao A. *Conventional diagnostics in multiple myeloma*. Eur J Cancer 2006; 42: 1510–1519, Review.

Schneider U., van Lessen A., Huhn D., Serke S. *Two subsets of peripheral blood plasma cells defined by differential expression of CD45 antigen*. Br J Haematol 1997; 97: 56–64.

Smock K.J., Perkins S.L., Bahler D.W. *Quantitation of plasma cells in bone marrow aspirates by flow cytometric analysis compared with morphologic assessment*. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 951–955.

Swerdlow S.H., Berger F., Pileri S.A., Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. *Lymphoplasmacytic lymphoma,* W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J., editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press Lyon 2008; p: 194–195.

Thiry A., Delvenne P., Fontaine M.A., Bonvier J. *Comparison of bone marrow sections, smears, and immunohistological staining for immunoglobulin light chains in the diagnosis of benign and malignant plasma cell proliferations*. Histopathology 1993; 22: 423–428.

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 31

3

Jan M. Zaucha, Renata Zaucha

Zmiany cytogenetyczne i molekularne w szpiczaku mnogim

Cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 32

Streszczenie

Szpiczak mnogi jest skutkiem klonalnej proliferacji nowotworowych plazmocytów. Badania cytogenetyczno-molekularne pozwoliły na wyodrębnienie wielu podtypów szpiczaka, które cechują się odmiennym przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Dwie główne postacie szpiczaka to hiperdiploidalna (H-MM) i niehiperdiploidalna (NH-MM). Ta ostatnia to przypadki charakteryzujące się obecnością translokacji z zaangażowaniem genu IgH, z którymi wiąże się zwykle agresywniejszy przebieg choroby. Do trzech najważniejszych translokacji należą: t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) i t(14;16)(q32;q23). Postać hiperdiploidalna ma bardziej indolentny przebieg. Cechuje się obecnością trisomii nieparzystych chromosomów. Zidentyfikowano wiele czynników genetycznych sprzyjających progresji choroby, w tym delecje chromosomów 13q i 17p, zaburzenia chromosomu 1 (delecja 1p i amplifikacja 1q). Należą do nich również aktywacja NF-κB, c-MYC, mutacje K-ras oraz zmiany ekspresji mikro-RNA. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań pozwoliły na opracowanie molekularno-cytogenetycznej klasyfikacji szpiczaka oraz zaleceń diagnostyki molekularno-cytogenetycznej w codziennej praktyce i badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, genetyka, cytogenetyka, klasyfikacja molekularna.

Abstract

Multiple myeloma arises from malignant proliferation of monoclonal plasma cells. Molecular cytogenetic tests identified several subtypes of the disease, that are associated with unique clinicopathological features and dissimilar outcome. Specifically, myeloma can be divided into hyperdiploid and non-hyperdiploid subtypes. The latter is mainly composed of cases harboring IgH translocations, generally associated with more aggressive course. The three main IgH translocations are the t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) and t(14;16)(q32;q23). Trisomies and a more indolent form of the disease characterize hyperdiploid myeloma. Several genetic factors responsible for disease progression have been identified including deletions of chromosomes 13q and 17p and abnormalities of chromosome 1 (1p deletion and 1q amplification). Other factors include activation of NF-κB, c-MYC, k-ras mutations and miRNA deregulations. These data underlie molecular classification of myeloma subtypes and provide recommendations for genetic testing in daily practice and clinical trials.

Key words: multiple myeloma, genetics, cytogenetics, molecular classification.

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 33

OPIS PRZYPADKU

Chora, 70 lat, emerytowana urzędniczka pocztowa, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu trwających od 2–3 miesięcy bólów okolicy krzyżowej, dyskomfortu w klatce piersiowej oraz osłabienia i zmęczenia. Z przebytych chorób podaje cholecystektomię powikłaną zakrzepowym zapaleniem żył 20 lat temu. Na stałe przyjmuje enalapryl i atorwastatynę.

Przy przyjęciu stan ogólny pacjentki był dość dobry. Temperatura 36,6°C, RR 130/90 mm Hg, akcja serca miarowa 90/min. W badaniu przedmiotowym z odchyleń stwierdzono tkliwość kości, w szczególności kręgosłupa i żeber, oraz obecność guza lewej łopatki o średnicy 3 cm. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych to: mierna niedokrwistość (HGB 10,1 g/dl) przy prawidłowych WBC i PLT, wapń 10,5 mg/dl przy stężeniu albuminy 3,5 g/dl, kreatynina 1,3 mg/dl, β_2-mikroglobulina podwyższona do 5,2 mg/dl. W kompleksowym badaniu radiologicznym kości stwierdzono liczne zmiany osteolityczne w kręgosłupie oraz żebrach i masę wyrastającą z 6. żebra. Tomografia komputerowa klatki piersiowej potwierdziła liczne zmiany lityczne kośćca bez zajęcia tkanek pozaszpikowych. Biopsja cienkoigłowa guza lewej łopatki potwierdziła kliniczne podejrzenie plazmocytoma. Elektroforeza białek wykazała obecność białka monoklonalnego 4,2 g/dl zidentyfikowanego przez immunofiksację jako IgG kappa. Całkowite stężenie IgG 4600 mg/dl z supresją prawidłowych immunoglobulin IgA i IgM. Dobowa zbiórka moczu wykazała białkomocz z obecnością łańcuchów kappa 1500 mg/dl. W biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji stwierdzono masywny naciek plazmocytarny (60%). Badanie cytogenetyczne szpiku wykazało obecność delecji 17p13, delecji 13q i translokacji t(4;14). Badanie ECHO serca wykazało niewielki przerost lewej komory z frakcją wyrzutową 60%.

Chora została przyjęta na odział onkologiczny i rozpoczęła leczenie. Ze względu na wiek nie zakwalifikowano jej do transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych. Zastosowano talidomid z melfalanem i prednizonem, a w leczeniu wspomagającym bifosfoniany. Trzy miesiące takiej terapii nie przyniosły żadnej poprawy. Zmiana schematu na doksorubicynę z talidomidem i deksametazonem doprowadziła do częściowej remisji, po której jednak ponownie doszło do progresji choroby. Chora zmarła w 6. miesiącu od ustalenia rozpoznania.

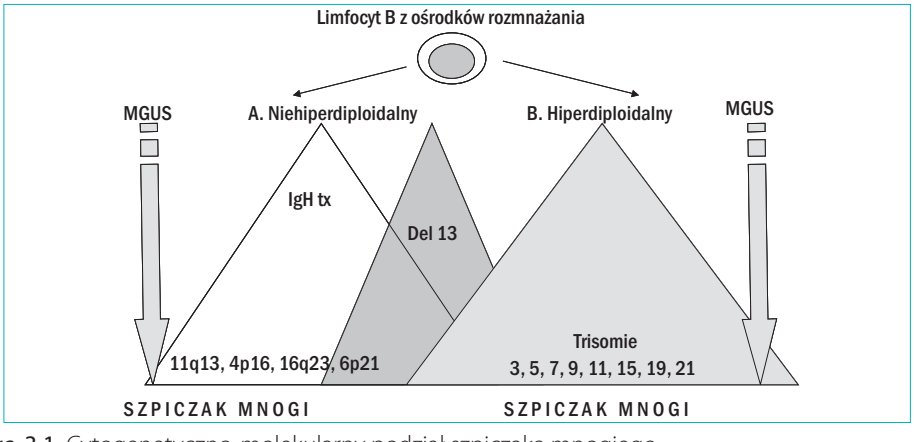
Na podstawie wyników dotychczasowych badań wydaje się, że leczeniem z wyboru u chorych z niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi, takimi jak delecja 17p13 i t(4;14), powinno być stosowanie bortezomibu w połączeniu z innymi lekami (np. melfalanem i prednizonem), ponieważ aberracje cytogenetyczne nie wpływają na wyniki leczenia bortezomibem. Dodatkowym wskazaniem do leczenia bortezomibem jest obecność guzów plazmocytarnych. Z uwagi na wyniki badania cytogenetycznego świadczące o złym rokowaniu i historię zakrzepowego zapalenia żył zaordynowana chorej terapia nie była leczeniem z wyboru. Potwierdził to brak odpowiedzi po trzech miesiącach leczenia. Niestety, pacjentka nie spełniała kryteriów włączenia do programu lekowego NFZ, który pozwala na rozpoczęcie leczenia bortezomibem u chorych nie-

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 34

będących kandydatami do autotransplantacji dopiero w przypadku progresji choroby po ponad 2 latach leczenia schematami I i II linii. Przedstawiony przypadek potwierdza znaczenie badań cytogenetycznych w prognozowaniu przebiegu i wyników leczenia.

WSTĘP

Opisanie w 1960 roku przez Nowella i Hungerforda chromosomu Filadelfia u chorych z przewlekłą białaczką szpikową dowiodło, że sugestie niemieckich patologów z końca XIX wieku o istnieniu związku między zaburzeniami chromosomalnymi a rozwojem wielu nowotworów są prawdziwe [Von Hansemann 1890]. Zapoczątkowało również poszukiwania podobnych zmian w innych nowotworach układu krwiotwórczego. Szpiczak mnogi (MM, *multiple meyloma*) przez wiele lat pozostawał w tyle za innymi jednostkami ze względu na niewielką liczbę zmian widocznych w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym [Lai i wsp. 1995]. W większości przypadków (50–70%) stwierdzano prawidłowy kariotyp uzyskany z metafaz pochodzących z komórek układu granulocytarnego [Sawyer i wsp. 1995]. Dodatkowo wiele ważnych aberracji było niewidocznych przy użyciu konwencjonalnych technik obrazowania. Przykładem jest aberracja t(4;14)(p16.3;q32), występująca u 15–20% chorych [Chesi i wsp. 1997]. Konwencjonalne badanie cytogenetyczne pozwala dobrze ocenić zmiany w liczbie chromosomów, co pozwoliło na wyodrębnienie dwóch podtypów szpiczaka mnogiego: hiperdiploidalnego (H-MM, *hyperdiploid multiple myeloma*) i niehiperdiploidalnego (NH-MM) [Smadja i wsp. 2001, Smadja i wsp. 1998]. Podział ten jest użyteczny ze względów dydaktycznych, choć jego podstawy biologiczne nie są do końca jasne. Odzwierciedla jednak dwie patogenetyczne drogi ekspansji klonalnej plazmocytów. Nowsze techniki badawcze pozwoliły na lepszy wgląd w genetykę szpiczaka i poznanie naturalnego przebiegu choroby, jak również planowanie potencjalnych interwencji terapeutycznych. Obecnie uważa się, że szpiczak mnogi jest chorobą heterogenną, z wieloma podtypami w większości definiowanymi za pomocą aberracji cytogenetycznych (ryc. 3.1). Cechują się one odmiennym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, co ma olbrzymie znaczenie dla planowania optymalnego leczenia.



Ryc. 3.1. Cytogenetyczno-molekularny podział szpiczaka mnogiego

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 35

GENETYKA EKSPANSJI KLONALNEJ PLAZMOCYTÓW

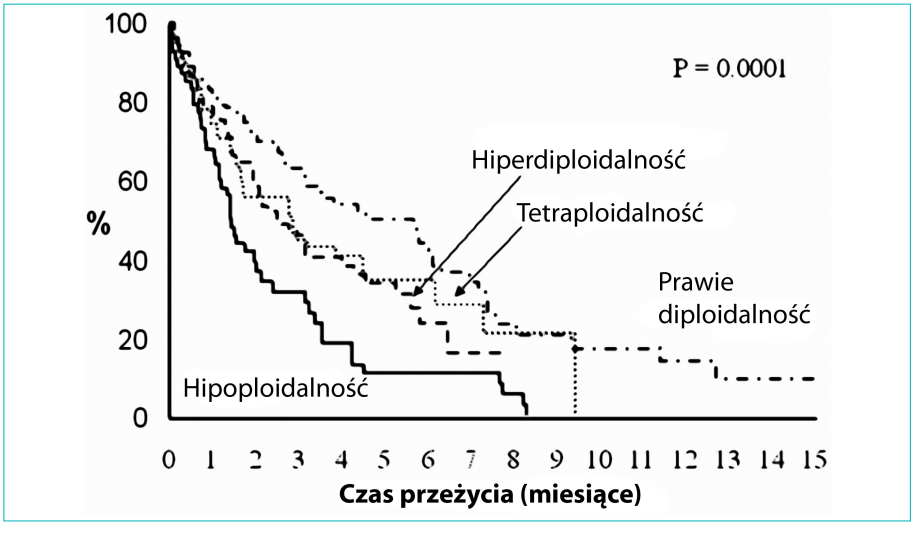
Dychotomia MM wyrażająca się obecnością podtypów H-MM i NH-MM została zaobserwowana po raz pierwszy przez Smadja i wsp. U ponad połowy analizowanych chorych (54%) stwierdza się hiperdiploidalny kariotyp (48 do 74 chromosomów, mediana 53 chromosomów) z powtarzającymi się trisomiami chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15 i 19. U pozostałych – kariotyp hipodiploidalny (< 48 chromosomów), pseudodiploidalny (czyli o prawidłowej liczbie chromosomów, ale z aberracjami strukturalnymi) lub prawie tetraploidalny (> 74 chromosomów). Całkowity czas przeżycia chorych z kariotypem hiperdiploidalnym jest znamiennie dłuższy niż chorych z niehiperdiploidalnym (36,8 *vs* 18,2 miesięcy, $p < 0,04$) [Smadja i wsp. 1998]. Podział ten potwierdzili Debes-Marun i wsp. z Rochester, którzy zasugerowali, że dystrybucja liczby chromosomów określa drogi progresji klonu: jedną (dla NH-MM), w której klon „toleruje" utratę pewnych chromosomów, mając przewagę proliferacyjną wynikającą z obecności nieznanych zmian, oraz drugą (dla H-MM), w której niestabilny klon nabywa i traci chromosomy netto, uzyskując większą liczbę określonych chromosomów mających znaczenie dla jego ekspansji [Debes-Marun i wsp. 2003]. Później wykazano, że dychotomia MM wynika z grupowania się w NH-MM translokacji obejmujących *locus* łańcuchów ciężkich immunoglobulin IgH w chromosomie 14q32, takich jak t(11;14) i t(4;14) i innych [Fonseca i wsp. 2003], co utrwaliło zaproponowany podział.

Podział ten ma też pewne znaczenie kliniczne – chorzy z H-MM cechują się lepszym rokowaniem (ryc. 3.2). Bardziej indolentny przebieg choroby wynika najprawdopodobniej z większej zależności klonów H-MM od mikrośrodowiska szpiku. Typ ten częściej występuje u starszych chorych płci męskiej, z przewagą białka monoklonalnego IgG kappa (κ), co tłumaczy niekorzystne rokowanie związane z obecnością IgA, i lambda (λ), częściej stwierdzaną w grupie NH-MM. Poza tym u większości chorych z H-MM występują zmiany kostne, w przeciwieństwie do chorych z NH-MM [prawie 50% chorych z t(4;14)(p16.3;q32)], u których zmiany kostne stwierdza się rzadko. To z kolei tłumaczy, dlaczego w badaniach klinicznych nigdy nie wykazano rokowniczej wartości zmian kostnych. Jest to także zgodne z kliniczną obserwacją braku zmian kostnych w najbardziej agresywnej postaci choroby, czyli w białaczce plazmatycznej [Noel, Kyle 1987]. Użycie techniki porównawczej hybrydyzacji genomowej, porównującej liczbę kopii genów (technika a-CGH, *array comparative genomic hybridization*), potwierdziło podział szpiczaka na H-MM i NH-MM [Carrasco i wsp. 2006], dodatkowo pozwalając podzielić grupę H-MM na przypadki z delecją chromosomu 13, zaburzeniami chromosomu 1 oraz bez tych zaburzeń. U chorych z H-MM i delecją chromosomu 13 obserwowano krótsze przeżycie [Carrasco i wsp. 2006], choć nie zostało to potwierdzone w większej grupie chorych [Fonseca i wsp. 2009]. Grupa francuska doniosła niedawno, że lepsze rokowanie w grupie H-MM wynika z amplifikacji 5q31.3 [Avet-Loiseau i wsp. 2009].

Badania dotyczące chorych z gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) oraz szpiczaka tlącego się (SMM, *smoldering myeloma*) dowodzą, że dychotomia zmian genetycznych jest widoczna już od bardzo wczesnego etapu rozwoju choroby. Niemal w połowie takich przypadków stwierdzono przy użyciu indeksu opartego na detekcji trisomii za pomocą FISH

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 36

(fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) zmiany takie jak w H-MM [Chng i wsp. 2005]. Wydaje się również, że u każdego pacjenta czynnik warunkujący powstanie określonego podtypu MM utrzymuje się i pozostaje dominujący w czasie choroby i jej progresji [Chng i wsp. 2006]. Nie znaczy to jednak, że nie spotyka się chorych z pierwotnymi translokacjami IgH i hiperdiploidalnym kariotypem, co przypuszczalnie wiąże się ze złym rokowaniem [Fonseca i wsp. 2009].



Ryc. 3.2. Przeżycie chorych z MM w zależności od zmian liczbowych chromosomów. Z: Debes-Marun i wsp. 2003

NAJWAŻNIEJSZE GENETYCZNE ZMIANY W SZPICZAKU MNOGIM

Translokacje obejmujące *locus* immunoglobulin

Początkowe badania kariotypu chorych z MM dowodziły obecności translokacji obejmujących geny łańcuchów ciężkich immunoglobulin. Nie udawało się jednak zidentyfikować uczestniczących w nich partnerów, poza jednym zlokalizowanym na chromosomie 11q13, stosunkowo najlepiej widocznym w konwencjonalnym badaniu [Kwong i wsp. 1993, Fonseca i wsp. 1998]. Przez wiele lat translokację t(11;14)(q13;q32) uważano za wyznacznik bardziej agresywnego przebiegu choroby, podczas gdy w rzeczywistości odzwierciedla ona tylko wyższy status proliferacyjny klonu i masywniejsze zajęcie szpiku.

Badania przeprowadzone na liniach komórkowych wykazały, że częstość translokacji obejmujących IgH jest większa, niż początkowo sądzono. Zidentyfikowano wówczas nowe translokacje, takie jak t(14;16)(q32;q23) [Chesi i wsp. 1998] oraz t(4;14)(p16;q32)

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 37

[Chesi, Nardini i wsp. 1998], z których każda jest obecna w 25% badanych linii komórkowych ludzkiego szpiczaka. Trudności w identyfikacji innych partnerów były powodem niemożności określenia znaczenia prognostycznego stwierdzanych zmian. Należy pamiętać, że zmiany genetyczne obserwowane w liniach komórkowych dotyczą przede wszystkim szpiczaka H-MM, z uwagi na trudności w uzyskaniu linii komórkowej pochodzącej z komórek szpiczaka NH-MM, prawdopodobnie wskutek ich zależności od mikrośrodowiska szpiku.

Translokacja t(11;14)(q13;q32) angażująca cyklinę D1 i t(6;14)(p21;q32) angażująca cyklinę D3

Translokacja t(11;14)(q13;q32) należy do najczęściej występujących w MM. Obecna jest u około 15–18% chorych [Fonseca i wsp. 202]. Powoduje zwiększenie aktywności cykliny D1 (CCND1), promując aktywność proliferacyjną komórki. Dodatkowo powoduje wzrost aktywności genu MYEOV (*myeloma overexpressed gene in a subset of t[11;14]-positive multiple myelomas*), chociaż konsekwencje tego nie są do końca poznane [Janssen i wsp. 2000]. Translokację tę stwierdza się z podobną częstością u chorych z MGUS [Fonseca i wsp. 2002], co sugeruje, że ona sama nie jest wystarczająca do promocji transformacji komórek plazmatycznych. Z drugiej strony w pełnoobjawowej chorobie może być ona jedyną stwierdzaną aberracją kariotypu, zwykle diploidalnego. Sugeruje to, że przy jej obecności już niewielka liczba dodatkowych zmian genetycznych wystarcza do klonalnej ewolucji [Sawyer i wsp. 1995, Sawyer i wsp. 2001]. Z występowaniem tej translokacji wiążą się określone cechy kliniczno-patologiczne, takie jak limfoplazmocytoidalna morfologia czy rozpoznanie szpiczaka Bence'a-Jonesa, powierzchniowa ekspresja CD20 oraz zaangażowanie genów łańcucha lekkiego lambda [Fonseca i wsp. 2002, Garand i wsp. 2003]. Przebieg kliniczny jest jednak zróżnicowany, u większości chorych mało agresywny, u części gwałtowny, co można tłumaczyć różnicami widocznymi w profilu ekspresji genów [Zhan i wsp. 2006].

Rzadziej występująca translokacja t(6;14)(p21;q32), stwierdzana u 5% chorych, powoduje zwiększenie aktywności cykliny D3 [Shaughnessy i wsp. 2001]. Przypuszcza się, że konsekwencje kliniczne tej translokacji są podobne jak w przypadku t(11;14)(q13;q32), ze względu na niemal identyczny profil ekspresji genów [Bergsagel i wsp. 2005].

Translokacja t(4;14)(p16;q32)

Translokacja t(4;14)(p16;q32), po raz pierwszy wykryta w liniach komórkowych [Chesi i wsp. 1998], nie jest widoczna w klasycznym badaniu cytogenetycznym. Schematycznie przedstawiono ją na ryc. 3.3. Do jej stwierdzenia niezbędne jest zastosowanie badania FISH lub reakcji łańcuchowej polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR). Powoduje ona zwiększoną ekspresję dwóch genów: receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR3, *fibroblast growth factor receptor 3*) oraz genu MMSET (*Multiple Myeloma SET domain*) o aktywności metylotransferazy histonów. Orientacja genów MMSET oraz IgG powoduje powstanie dwóch hybrydowych transkryptów (IgH--MMSET i MMSET-IgH), które można wykryć w szpiku i krwi obwodowej i wykorzystać do monitorowania choroby [Chesi, Nardini i wsp. 1998]. Niemal w 25% przypadków translokacja t(4;14)(p16;q32) ma charakter niezrównoważony – dochodzi

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 38

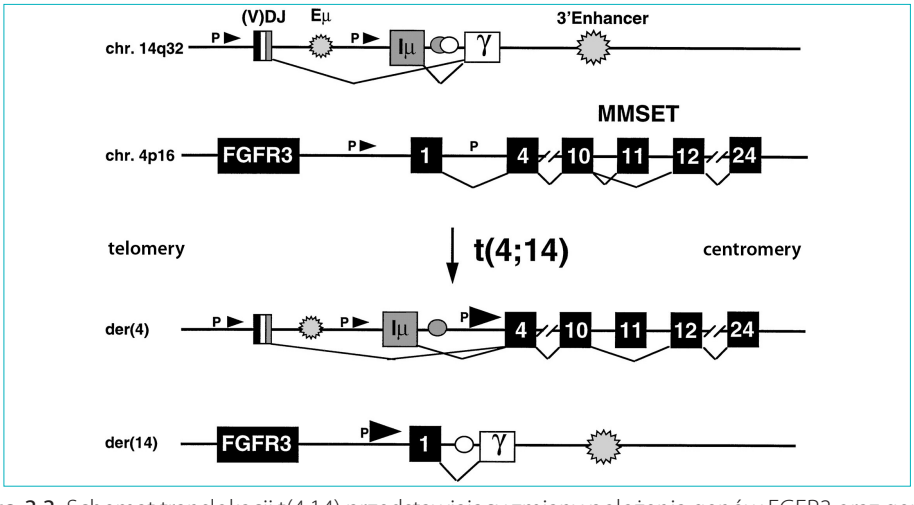
do utraty pochodnego chromosomu der14 i w konsekwencji także do utraty ekspresji FGFR3 [Keats i wsp. 2003].

Translokację t(4;14)(p16;q32) stwierdza się u około 15% chorych z MM, często o fenotypie IgAλ. Dowiedziono, że jej występowanie koreluje z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [Keats i wsp. 2003, Avet-Loiseau i wsp. 2007]. Chorzy nie odnoszą korzyści z leczenia melfalanem w wysokich dawkach [Keats i wsp. 2003, Gertz i wsp. 2005]. Zwykle w ciągu roku od wykonania pojedynczej autotransplantacji dochodzi do progresji choroby, która jest oporna na steroidy i leki alkilujące [Avet-Loiseau i wsp. 2007, Gertz i wsp. 2005, Chang i wsp. 2005]. Pewne nadzieje budzi bortezomib, ponieważ dotychczas nie stwierdzono, aby odpowiedź na ten lek zależała od obecności określonych aberracji cytogenetycznych [Chang i wsp. 2007]. Nieefektywność dotychczas stosowanych terapii skłania do poszukiwań nowych sposobów leczenia ukierunkowanych molekularnie. Niestety, pierwsze próby zastosowania inhibitorów FGFR3 nie przyniosły oczekiwanych korzyści klinicznych [Bisping i wsp. 2009].

Translokacji t(4;14)(p16;q32) u chorych z MM często towarzyszy delecja/monosomia chromosomu 13 [Keats i wsp. 2003, Avet-Loiseau i wsp. 2007, Fonseca i wsp. 2003, Fonseca i wsp. 2001]. Fakt ten może wyjaśniać niekorzystne rokowanie u chorych z delecją chromosomu 13, przyjmując, że jest ona pewnym wyznacznikiem (choć niedoskonałym) obecności translokacji t(4;14)(p16;q32). Występowanie t(4;14)(p16;q32) jest rzadkie w MGUS, natomiast stosunkowo częste w SMM [Avet-Loiseau i wsp. 1999]. Niektórzy spekulują, że może to tłumaczyć bardziej agresywny przebieg choroby progresującej z SMM [Fonseca i Bergsagel 2009].

Translokacja t(14;16)(q32;q23) i inne dotyczące MAF

Do ostatniej głównej grupy translokacji obejmujących locus IgH należą translokacje, w których partnerami są geny z rodziny MAF (*musculo aponeurotic fibrosarcoma oncogene family*). Znajdują się one na wrażliwej części chromosomu 16, kodują małe białka będące czynnikami transkrypcyjnymi [Chesi i wsp. 1998]. Do najczęściej występującej



Ryc. 3.3. Schemat translokacji t(4;14) przedstawiający zmiany położenia genów FGFR3 oraz genu MMSET. Z: Chesi i wsp. 1998

r3_:Layout 1 2010-07-19 12:36 Strona 39

translokacji należy udział C-MAF w t(14;16)(q32;q23) [Chesi i wsp. 1998], którą stwierdza się u ok. 5% chorych z MM. Nie jest ona widoczna w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym. Podobnie jak translokacja t(4;14)(p16;q32) wiąże się z częstszym występowaniem fenotypu IgAλ oraz delecji chromosomu 13 i z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [Fonseca i wsp. 2003, Shaughnessy i wsp. 2007]. Dane dotyczące przebiegu klinicznego innych translokacji MAF są skąpe, przypuszczalnie jest on podobny jak w C-MAF [Fonseca i wsp. 2003].

Inne translokacje

Opisano wiele innych translokacji, ale ich występowanie jest na tyle rzadkie, że trudno określić ich znaczenie kliniczne.

Trisomie

Aneuploidia, szczególnie pod postacią trisomii, jest bardzo charakterystyczna dla przypadków H-MM [Carrasco i wsp. 2006, Chng i wsp. 2005]. Dotyczy ona szeregu chromosomów o nieparzystej liczbie porządkowej (tzw. chromosomy nieparzyste), a w szczególności chromosomów 9, 11 i 15. Przyczyny tworzenia się trisomii i ich rola w ewolucji klonalnej MM nie są jasne, ale wydaje się, że niektóre z nich są niezbędne do utrzymania i proliferacji klonu [Chng i wsp. 2007].

KLASYFIKACJA SZPICZAKA MNOGIEGO UWZGLĘDNIAJĄCA TRANSLOKACJE I AKTYWNOŚĆ CYKLIN

Podstawą klasyfikacji zaproponowanej przez Kuehla i Bergsagela jest obserwacja, że niemal we wszystkich przypadkach MM stwierdza się zwiększoną aktywność genów regulujących cykl komórkowy [Bergsagel i wsp. 2005]. U chorych z H-MM stwierdza się zwiększoną ekspresję CCND1, wprawdzie niższą niż u chorych z translokacją t(11;14)(q13;q32), ale wyższą niż w prawidłowych plazmocytach, w których nie ma ekspresji tego genu. Chorzy z NH-MM i translokacjami wysokiego ryzyka t(4;14)(p16;q32) oraz t(14;16)(q32;q23) wykazują zwiększoną ekspresję CCND2. W pozostałych przypadkach można wydzielić dwie podgrupy, jedną ze zwiększoną ekspresją obu cyklin i drugą, w której nie stwierdza się aktywności żadnej z cyklin [Bergsagel i wsp. 2005]. Interesujące, że u niemal połowy chorych z brakiem aktywności cyklin nie można wykazać również ekspresji genu RB (lokalizacja 13q14), co przemawiałoby za znaczeniem wyłączenia tego genu w patogenezie MM [Fonseca i wsp. 2009].

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 40

Podtyp	Cyklina	Występowanie (%)	Podtyp genetyczny MM	Aberracja	Rokowanie
11q13	D1	15	NH-MM	t(11;14) (q13;q32)	Lepsze
D1	D1	42	H-MM		Lepsze
4p16	D2	15	NH-MM	t(4;14) (p16;q32)*	Gorsze
MAF	D2	6	NH-MM	t(14;16) (q32;q23)*	Gorsze
D2	D2	10	?		Nieznane
D1+D2	D1+D2	10	H-MM?		Nieznane
NIE D1D2	żadna	2	?		Nieznane

* Aberracja nie jest widoczna w klasycznym badaniu cytogenetycznym

Tab. 3.1. Klasyfikacja szpiczaka mnogiego uwzględniająca aktywność cyklin i translokacje [na podstawie Bergsagel i wsp. 2005, Fonseca i wsp. 2009]

ZMIANY WTÓRNE I GENETYCZNE CECHY PROGRESJI CHOROBY

Badania genetyczne są niezwykle cenne dla próby wyjaśnienia ewolucji klonalnej, jaka dokonuje się w trakcie progresji z MGUS do MM. Jak wspomniano wcześniej, liczne zmiany genetyczne są obecne nawet przez wiele lat już w MGUS. Nie są więc one *per se* wystarczające do pełnej transformacji nowotworowej, która dokonuje się przy udziale innych wtórnych czynników zwiększających proliferację i ułatwiających przeżycie. Z założenia więc czynniki te będą obecne we wszystkich genetycznych podtypach szpiczaka, choć w jednych będą występowały częściej niż w drugich i w różnych kombinacjach. Nie wyklucza to oczywiście możliwości, że w niektórych podtypach tylko niektóre czynniki są odpowiedzialne za progresję choroby.

Delecje chromosomu 13

Utraty materiału genetycznego chromosomu 13 występują niemal u połowy chorych z MM. Były pierwszymi zdefiniowanymi aberracjami o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym [Tricot i wsp. 1995, Avet-Loiseau i wsp. 2000]. W przeciwieństwie do delecji chromosomu

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 41

13 obserwowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej, w szpiczaku są to głównie monosomie (85%), rzadziej delecje częściowe, co nie wpływa na znaczenie delecji chromosomu 13 w rokowaniu [Avet-Loiseau i wsp. 2000]. Wprawdzie aberracje chromosomu 13 mają znaczenie rokownicze, jednak ich bezpośredni wpływ na rokowanie trudno ocenić. Wynika to ze współwystępowania delecji chromosomu 13 z innymi aberracjami o wysokim ryzyku, jak t(4;14)(p16;q32). Dlatego przyjmuje się, choć nie jest to udowodnione, że negatywna wartość rokownicza delecji chromosomu 13 w grupie NH-MM może wynikać z tych złożonych zaburzeń. W podtypie H-MM delecja chromosomu 13 również nie ma znaczenia prognostycznego [Chng i wsp. 2006]. Z drugiej strony selekcja klonalna i częstość występowania delecji chromosomu 13 [90% chorych z t(4;14)(p16;q32)] przemawiają za ich rolą w patogenezie MM. Interesujące jest również to, że mimo częstego pojawiania się różnych trisomii w MM, trisomie chromosomu 13 spotyka się niezwykle rzadko [Debes-Marun i wsp. 2003]. Dyskutuje się o istnieniu genu supresorowego (antyonkogenu) zlokalizowanego na chromosomie 13, którego delecja przyspiesza wzrost komórki. Niektórzy za taki gen uważają gen RB (gen wrażliwości na siatkówczaka) [Juge-Morineau i wsp. 1997].

Delecje 17p13 i inaktywacja białka P53

W szpiczaku mnogim, podobnie jak w innych nowotworach, delecja chromosomu 17p13 (locus genu P53) wiążą się z niekorzystnym rokowaniem [Drach i wsp. 1998, Chang i wsp. 2005]. Zmiana ta jest obecna u około 10% chorych. W obrazie klinicznym często występuje hiperkalcemia, guzy plazmocytarne, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz krążące plazmocyty we krwi obwodowej. Są to cechy świadczące o bardzo agresywnej postaci choroby [Avet-Loiseau i wsp. 2007, Chang i wsp. 2005, Fonseca i wsp. 2003, Chng i wsp. 2007]. W większości przypadków delecji 17p13 nie towarzyszy mutacja P53, a mimo to przebieg choroby jest agresywny jak przy wystąpieniu mutacji P53 [Chng i wsp. 2007]. Interesujące jest to, że inaktywację P53 stwierdza się niemal we wszystkich przypadkach białaczki plazmatycznej [Tiedemann i wsp. 2008]. Sugeruje się, że plazmocyty, które poza mikrośrodowiskiem szpiku ulegają apoptozie przy prawidłowo działającym P53, w przypadku jego inaktywacji mogą opuścić szpik, gromadzić się we krwi obwodowej i osiedlać poza szpikiem, tworząc guzy plazmocytarne (plazmocytoma). Obraz taki jest charakterystyczny dla agresywnej, nieodpowiadającej na leczenie postaci choroby. Niekorzystny wpływ delecji 17p13 na rokowanie nie został zmniejszony nawet za pomocą transplantacji alogenicznych komórek układu krwiotwórczego. Całkowitą remisję uzyskuje się u około 50% chorych bez względu na stwierdzane zaburzenia cytogenetyczne, z wyjątkiem chorych z delecją 17p13 (udział obiektywnych odpowiedzi 7% wobec 56% bez delecji) [Schilling i wsp. 2008].

Zaburzenia chromosomu 1

Zaburzenia morfologii chromosomu 1 widoczne są w MM stosunkowo często. Większość tych zaburzeń obejmujących okolice centromeru przyjmuje postać „skaczących" translokacji z udziałem różnych partnerów. Ponieważ powielenia 1q i delecje 1p są bardzo blisko z sobą związane, trudno je zróżnicować [Carrasco i wsp. 2006, Sawyer i wsp. 1998]. Analiza za pomocą technik mikromacierzy wykazała powielenie sekwencji i korespondujący z nimi wzrost aktywności w locus 1q21 w 20–30% przypadków MM. Po-

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 42

wielenia 1q obserwowano głównie w klonach z t(4;14) i t(14;16) lub o wysokim indeksie proliferacyjnym [Chang i wsp. 2006, Hanamura i wsp. 2006]. Uważa się, że przybytki sekwencji w chromosomie 1q21 prowadzą w niektórych przypadkach do progresji klonalnej, w innych – do zwiększonej proliferacji.

Zwiększona proliferacja być może wynika ze zwiększonej ekspresji genu CKS1B, spowodowanej zwiększeniem liczby jego kopii [Zhan i wsp. 2007]. Nie wszyscy badacze jednak się z tym zgadzają, twierdząc, że gdyby zwiększenie ekspresji genu CKS1B rzeczywiście było odpowiedzialne za przyspieszenie proliferacji, powinny istnieć inne mechanizmy (translokacje czy lokalne amplifikacje) prowadzące do zwiększenia ekspresji tego genu niż tylko powielenie liczby jego kopii [Fonseca, Bergsagel 2009]. Być może więc amplifikacja chromosomu 1 jest tylko wyrazem bardziej zaawansowanej i genetycznie mniej stabilnej choroby, nie jest natomiast jej przyczyną. Kontrowersje dotyczą również prognostycznej roli amplifikacji 1q21. W jednym badaniu wykazano, że jest ona niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym [Hanamura i wsp. 2006], w innym tego nie potwierdzono [Fonseca i wsp. 2006], ponieważ znaczenie prognostyczne amplifikacji 1q21 znikło, kiedy do modelu włączono indeks proliferacyjny plazmocytów. Potwierdzałoby to hipotezę, że negatywne rokowanie związane z amplifikacją 1q21 wynika jedynie ze związku tego zaburzenia z translokacjami o złym rokowaniu i aktywną proliferacją.

Zaburzenia NF-κB

Czynnik jądrowy κB (NF-κB, *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), obejmujący rodzinę białek (P50, P52, P65, RelB i c-Rel), aktywuje ekspresję całego spektrum genów odpowiedzialnych za nieswoistą odpowiedź immunologiczną, apoptozę i cykl komórkowy. W komórkach szpiczakowych wskutek zwiększonej aktywności wielu czynników aktywujących i zmniejszenia aktywności czynników hamujących dochodzi do intensyfikacji przenoszenia sygnału. Zostało to udokumentowane zwiększonym przetwarzaniem białka P100 do P52 i w konsekwencji wydłużeniem czasu przeżycia plazmocytów. Uważa się, że u około 50% chorych dochodzi do konstytutywnej aktywacji tej drogi [Annunziata i wsp. 2007]. Rozkład zaburzeń genetycznych prowadzących do zwiększonej aktywności NF-κB jest równomierny we wszystkich głównych genetycznych podtypach szpiczaka, co wskazuje na wtórny charakter tych zaburzeń [Keats i wsp. 2007]. Przykładem jednego z nich jest inaktywacja antyonkogenu TRAF3 poprzez biallelliczną delecję [Keats i wsp. 2007].

Informacja dotycząca aktywności NF-κB może mieć znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na zastosowanie inhibitorów proteasomów, które działają właśnie poprzez zahamowanie aktywacji NF-κB. Przykładowo u chorych z niskim poziomem TRAF3, który był wykładnikiem konstytutywnej aktywacji NF-κB, obserwowano 90% odpowiedzi na bortezomib, natomiast u chorych z prawidłowym poziomem TRAF3 tylko 35% odpowiedzi [Keats i wsp. 2007]. Wyzwaniem pozostaje kwestia łatwej i wiarygodnej identyfikacji chorych ze zwiększoną aktywacją NF-κB w codziennej praktyce.

Zaburzenia genu MYC

Gen MYC (c-MYC) zlokalizowany na chromosomie 8q24 koduje białko będące czynnikiem transkrypcyjnym. Należy do rodziny czynników transkrypcyjnych MYC, która

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 43

obejmuje również geny N-MYC i L-MYC. Translokacje obejmujące gen MYC, występujące rzadko w MGUS, dotyczą niemal 15% chorych z MM, w chorobie zaawansowanej występują u około 44% i u 90% chorych z NH-MM. Opisywane są również rzadkie przypadki zwiększonej ekspresji N-MYC (prawdopodobnie wskutek translokacji N-MYC) i L-MYC. Translokacje z udziałem genu MYC są złożone, często z udziałem trzech chromosomów. Uważa się, że zaburzenia dotyczące MYC pojawiają się przy progresji wyrażającej się mniejszą zależnością plazmocytów od podścieliska szpiku. Rolę MYC w progresji choroby potwierdzają badania eksperymentalne na myszach C57BL/6 rozwijających spontanicznie MGUS. Późniejsza aktywacja transgenu MYC prowadzi do rozwoju szpiczaka [Chesi i wsp. 2008].

Opinie dotyczące wartości rokowniczej zaburzeń MYC są rozbieżne. Doświadczenia francuskie oparte na dużej grupie chorych nie wykazały wpływu translokacji MYC na rokowanie [Avet-Loiseau i wsp. 2007]. Analiza z Arkansas wykazała jednak w grupie 596 chorych krótszy czas przeżycia u osób z wysoką ekspresją MYC lub N-MYC [Fonseca, Bergsagel 2009].

Zaburzenia P16 i P18

Gen supresorowy RB bierze udział w kontroli przejścia cyklu komórkowego z fazy G1 do S. Zaburzenia drogi przenoszenia sygnału genu RB mogą wynikać między innymi z utraty funkcji białka RB lub p16INK4A (inhibitora cykliny CDK4/6 aktywującej białko RB). Prowadzi to do nadmiernej niekontrolowanej proliferacji. Inaktywację genu P16, głównie poprzez metylację, bardzo rzadko przez delecję, stwierdza się niemal u 50% chorych z MM [Mateos i wsp. 2002, Gonzalez-Paz i wsp. 2007]. Nie ma jednak przekonujących dowodów, że metylacja genu P16 odgrywa istotną rolę w patogenezie szpiczaka. Dwa niedawno opublikowane badania dowodzą, że w większości przypadków niewielka ekspresja P16 lub jej brak nie jest związana z metylacją genu P16 [Gonzalez-Paz i wsp. 2007, Dib i wsp. 2007]. To z kolei sugeruje, że metylacja nie jest odpowiedzialna za niską ekspresję P16 i może być jedynie zjawiskiem towarzyszącym. Powyższe obserwacje, jak również fakt, że metylacja P16 nie ma żadnego wpływu na rokowanie, nie przemawiają za istotną rolą inaktywacji tego genu w patogenezie i progresji MM [Gonzalez-Paz i wsp. 2007].

Natomiast inaktywacja genu p18INK4C, krytycznego dla rozwoju prawidłowego plazmocytu, kodującego również inhibitor cykliny, najprawdopodobniej odgrywa istotną rolę w zwiększonej proliferacji komórek szpiczakowych [Tasaka i wsp. 1997, Kulkarni i wsp. 2002]. Bialleliczne delecje genu P18 obserwowano u 10% chorych z MM [Tasaka i wsp. 1997, Kulkarni i wsp. 2002]. Zwiększenie ekspresji P18 w liniach komórkowych powoduje niemal całkowite zahamowanie proliferacji. Paradoksalnie w części przypadków szybko proliferujących plazmocytów stwierdza się zwiększoną ekspresję P18, prawdopodobnie w mechanizmie sprzężenia zwrotnego w odpowiedzi na wzrost aktywności czynnika transkrypcyjnego E2F [Dib i wsp. 2006]. Nie poznano jednak przyczyny, poza utratą białka RB, niewrażliwości komórki plazmatycznej na zwiększone stężenia białka P18.

Mutacje RAS

Udowodniono, że status mutacji RAS jest związany z progresją MGUS do MM [Bezieau i wsp. 2001, Rasmussen i wsp. 2005]. Sugeruje się, że u chorych z mutacjami

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 44

K-RAS przebieg choroby jest bardziej agresywny niż w przypadku mutacji N-RAS [Bezieau i wsp. 2001, Chng i wsp. 2008]. Interesujące, że mutacje RAS grupują się głównie u chorych z t(11;14)(q13;q32), co sugeruje udział tych zmian w progresji klonalnej tego podtypu szpiczaka.

Mikro-RNA

Mikro-RNA (miR) to krótkie jednoniciowe niekodujące cząsteczki RNA o długości ok. 21–23 nukleotydów, regulujące (obniżające) ekspresję innych genów na etapie translacji informacji genetycznej. Coraz więcej danych sugeruje, że odgrywają one rolę w patogenezie szpiczaka [Pichiorri i wsp. 2008, Roccaro i wsp. 2009, Lionetti i wsp. 2009, Gutierrez i wsp. 2010]. Pichiorri i wsp. zidentyfikowali ekspresję miR-21, miR-106b~25, miR-181a i b w MM i MGUS, których nie stwierdza się w prawidłowych plazmocytach, oraz selektywnie zwiększoną ekspresję miR-32 i miR-17~92 u chorych z MM i liniach komórkowych szpiczaka w porównaniu z MGUS i prawidłowymi plazmocytami [Pichiorri i wsp. 2008]. Wykazano również zmniejszenie ekspresji miR-15a i -16 regulujących proliferację komórek MM *in vitro* i *in vivo* poprzez zahamowanie kinazy AKT3 (*serine/threonine-protein-kinase*), podjednostki rybosomu-S6, kinaz MAP i aktywatora NF-κB: MAP3KIP3 [Roccaro i wsp. 2009]. Zidentyfikowano także zróżnicowaną ekspresję miR, związaną głównie z translokacjami IgH, w szczególności t(4;14)(p16;q32). U chorych takich stwierdzono swoiste zwiększenie ekspresji let-7e, miR-125a-5p i miR-99b, zgrupowanych w 19q13.33. Istnienie specyficznej sygnatury miR w różnych cytogenetycznych podtypach szpiczaka potwierdziła analiza 365 mikro-RNA u 60 chorych reprezentujących najczęstsze zaburzenia cytogenetyczne. Przykładowo ekspresja miR-1 i miR-133a była selektywnie zwiększona u chorych z t(14;16) [Gutierrez i wsp. 2010]. Dane te sugerują ważną rolę zmian ekspresji mikro-RNA w patogenezie szpiczaka, wymagają jednak potwierdzenia.

Delecje 12p

Niedawno przy użyciu techniki analizy polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) grupa francuska wykazała obecność delecji ramion krótkich chromosomu 12 u 12% chorych, u których stwierdzono krótszy czas przeżycia całkowitego i wolnego od zdarzeń [Avet-Loiseau i wsp. 2009].

Zaburzenia 16q

Delecje 16q również należą do ważnych i powtarzalnych aberracji genetycznych (20% badanych chorych) [Walker i wsp. 2006]. Często dochodzi do utraty obu regionów 16q, co pozwoliło na wysunięcie przypuszczenia, że gen WWOX zlokalizowany w regionie 16q pełni rolę antyonkogenu w MM i jego utrata wiąże się ze złym rokowaniem [Jenner i wsp. 2007].

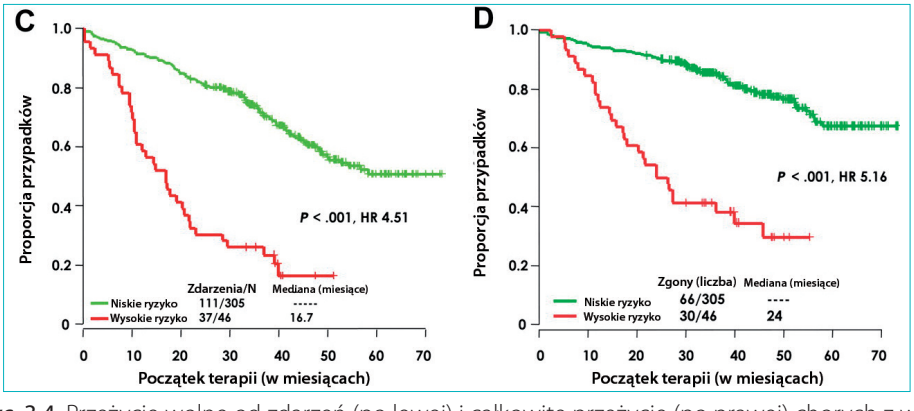
r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 45

ZNACZENIE KLINICZNE BADAŃ GENETYCZNYCH – IDENTYFIKACJA CHORYCH WYSOKIEGO RYZYKA

Kliniczny przebieg szpiczaka jest bardzo zróżnicowany. Użyteczność kliniczna badań genetycznych dotyczy przede wszystkim rokowania i potencjalnej możliwości indywidualizowania sposobów leczenia zależnie od agresywności choroby.

Sygnatura genowa wysokiego ryzyka

Nowoczesnym sposobem identyfikacji chorych wysokiego ryzyka jest analiza profilu ekspresji genowej za pomocą techniki mikromacierzy GEP (*gene expression profile)*. Pozwala ona na jednoczasowy pomiar aktywności wielu genów. Umożliwiła badaczom z Arkansas zidentyfikowanie sygnatury genowej wysokiego ryzyka występującej u około 15% chorych o znacznie krótszym przeżyciu (ryc. 3.4) [Shaughnessy i wsp. 2007]. Choroba w tych przypadkach cechowała się wysokim indeksem proliferacyjnym i obejmowała różne podtypy genetyczne [Shaughnessy i wsp. 2007]. Sygnatura opierała się początkowo na badaniu ekspresji 70 genów, ale liczbę tę zredukowano do 17. Rekomenduje się jej stosowanie w badaniach klinicznych [Fonseca i wsp. 2009]. W codziennej praktyce użyteczność tej metody we wczesnej identyfikacji chorych wysokiego ryzyka jest nadal ograniczona; w Polsce jest ona praktycznie nieosiągalna. Być może zmieni się to w przyszłości, szczególnie jeśli uda się opracować zindywidualizowane sposoby leczenia, zależne od uzyskanej sygnatury genowej. Już teraz dzięki wykorzystaniu GEP można zidentyfikować chorych, którzy odnoszą korzyść z leczenia bortezomibem [Shi i wsp. 2008].



Ryc. 3.4. Przeżycie wolne od zdarzeń (po lewej) i całkowite przeżycie (po prawej) chorych z wysokim i niskim ryzykiem choroby, określonym na podstawie analizy profilu ekspresji genowej. Z: Shaughnessy i wsp. 2007

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 46

KLASYFIKACJA MOLEKULARNO-CYTOGENETYCZNA

W praktyce klinicznej bardziej użyteczna jest klasyfikacja molekularno-cytogenetyczna ze względu na łatwiejszy dostęp do badań cytogenetycznych i molekularnych, które można wykonać nie tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach naukowych, oczywiście pod warunkiem właściwego finansowania takich badań. Pod koniec 2009 roku opublikowano pierwszą międzynarodową roboczą molekularną klasyfikację szpiczaka mnogiego, przedstawioną w tab. 3.2 [Fonseca i wsp. 2009]. Celem zaproponowanej klasyfikacji, opracowanej przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG, International Myeloma Working Group) [Fonseca i wsp. 2009], jest nie tylko podsumowanie obecnej wiedzy dotyczącej zaburzeń genetycznych i molekularnych w szpiczaku mnogim, ale również próba oceny ich znaczenia prognostycznego. Daje to

Podtyp	Procent	Cechy kliniczne i laboratoryjne
HIPERDIPLOIDALNY	45	Przebieg mniej agresywny, IgGκ, starsi chorzy
NIEHIPERDIPLOIDALNY	40	Przebieg bardziej agresywny, IgAλ, młodsi chorzy
Translokacje cyklin D	18	
t(11;14)(q13;q32)	16	Zwiększenie ekspresji CCND1, rokowanie lepsze, zmiany kostne, dwa typy GEP
t(6;14q)(p21;32)	2	Prawdopodobnie taki sam jak CCND1
t(12;14)(p13;q32)	< 1	Rzadki
Translokacje MMSET	15	
t(4;14)(p16;q32)		Zwiększenie ekspresji MMSET, zwiększenie ekspresji FGFR3 w 75%, złe rokowanie przy konwencjonalnym leczeniu, zmiany kostne rzadko
Translokacje MAF	8	Choroba agresywna
t(14;16)(q32;q23)	5	Agresywny przebieg potwierdzony w dwóch badaniach
t(14;20)(q32;q11)	2	Jedno badanie wykazujące agresywny przebieg
t(8;14)(q24;q32)	1	Wpływ na przebieg jeszcze nieudokumentowany, prawdopodobnie agresywny
NIESKLASYFIKOWANE	5	Różne podtypy, niektóre się nakładają

Tab. 3.2. Klasyfikacja molekularna szpiczaka mnogiego opracowana przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka [Fonseca i wsp. 2009]

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 47

możliwość głębszej dyskusji z chorym na temat ryzyka i prawdopodobieństwa przeżycia. Klasyfikacja ta wydaje się również niezbędna w prawidłowym planowaniu i ocenie badań klinicznych. Niestety, nie ma ona znaczenia predykcyjnego, gdyż nie dysponujemy leczeniem celowanym w MM. Nie uwzględnia ona również czynników zależnych od chorego, które wpływają na przebieg choroby i efekty leczenia.

Za niezbędne badania genetyczne wykonywane w momencie rozpoznania grupa uważa panel FISH (*Minimal FISH Panel*) umożliwiający detekcję t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) i delecje 17p13, wykonywany na oczyszczonych plazmocytach [Fonseca i wsp. 2009]. Szerszy panel powinien obejmować możliwość oznaczenia zaburzeń chromosomu 1, utraty 12p oraz powielenia 5q, określenia ploidii, a także wykrycia t(11;14)(q13;q32) i innych translokacji IgH. Wartość prognostyczną przynajmniej części zaburzeń należy rozpatrywać w połączeniu z parametrami klinicznymi. Przykładowo stężenie β_2-mikroglobuliny moduluje znaczenie prognostyczne t(4;14)(p16;q32) [Avet-Loiseau i wsp. 2007] czy amplifikacji 5q31.3 [Avet-Loiseau i wsp. 2009]. Również chromosom13, mimo że przestał być uważany za silny czynnik prognostyczny i jego oznaczanie można by zarzucić, w towarzystwie innych czynników, np. stężenia β_2-mikroglobuliny, nadal wydaje się użyteczny rokowniczo. Dlatego w praktyce klinicznej do czasu uzyskania nowych danych, szczególnie przy użyciu techniki GEP, nadal bardzo pomocne są zalecenia Mayo Clinic, identyfikujące chorych wysokiego ryzyka – tab. 3.3 [Stewart i wsp. 2007].

Wysokie ryzyko (25%)	**Standardowe ryzyko (75%)***
Jakikolwiek czynnik z poniższych: – t(4;14) w FISH – t(14;16) lub t(14;20) w FISH – delecja 17q13 w FISH – delecja 13 lub aneuploidia w analizie metafaz – indeks znakowania plazmocytów > 3,0	Nieobecność czynników wysokiego ryzyka z obecnością: – hiperdiploidii – t(11;14) w FISH – t(6;14) w FISH

* Za „prawdziwie" chorych z grupy niskiego ryzyka powinni być uważani ci, u których genetycznym markerom niskiego ryzyka towarzyszą laboratoryjne i kliniczne cechy nieagresywnej choroby: β_2-mikroglobulina < 5,5 mg/l, LDH < 250 i/lub indeks znakowania plazmocytów < 1,0. Podobnie obecność β_2-mikroglobuliny < 3,5 mg/l u chorych z grupy wysokiego ryzyka genetycznego może wskazywać na mniej agresywny przebieg choroby.

Tab. 3.3. Stratyfikacja ryzyka w szpiczaku według Mayo Clinic [Stewart i wsp. 2007]

ZALECENIA DOTYCZĄCE TECHNIK DIAGNOSTYCZNYCH

Jak wspomniano wcześniej, klasyczne badanie cytogenetyczne pozwala na wykrycie aberracji chromosomalnych zaledwie u 30–40% chorych. Głównie są to zaburzenia liczby chromosomów. Z tego względu w diagnostyce genetycznej szpiczaka zaleca się

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 48

wykorzystanie metod cytogenetyki molekularnej, w szczególności metody FISH, która pozwala na wykrycie aberracji strukturalnych zrównoważonych (np. translokacji) zarówno w komórkach dzielących się, jak i w jądrach interfazowych, co ma szczególne znaczenie w przypadku niewielkiej aktywności podziałowej plazmocytów szpiczakowych. Plazmocyty do badania powinny zostać wyizolowane np. za pomocą technik immunomagnetycznych (przy użyciu przeciwciał antyCD138 sprzężonych z nanocząsteczkami magnetycznymi) lub oznakowane np. za pomocą łańcuchów lekkich immunoglobulin (c-Ig-FISH), co pozwala na ich identyfikację w mikroskopie fluorescencyjnym [Fonseca i wsp. 2004]. Technika porównawczej hybrydyzacji genomowej, porównująca liczbę kopii genów (technika a-CGH), w tym odmiana o wysokiej rozdzielczości (HR-CGH, *high resolution comparative genomic hybridization*), pozwala na szybką i dokładną ocenę zaburzeń liczbowych chromosomów: dodatkowych kopii całych chromosomów lub ich fragmentów bądź braku poszczególnych chromosomów. Metoda ta nie wymaga zakładania hodowli komórek. Podobne informacje można uzyskać za pomocą techniki mikromacierzy w analizie polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP array). Natomiast jednoczasowy profil ekspresji genowej jest możliwy za pomocą techniki mikromacierzy GEP. Rekomendacje dotyczące wykonywania badań genetyczno-molekularnych zaproponowane przez grupę IMWG przedstawiono w tab. 3.4. Częstość powtarzania badań genetycznych nie jest sprecyzowana, ale wydaje się rozsądne powtórzenie ich w przypadku progresji choroby.

Typ badania	**Częstość wykonywania badań**
Minimalny panel FISH*	Jednorazowo (przy rozpoznaniu)
Rozszerzony panel FISH#	Jednorazowo (przy rozpoznaniu)
GEP*	Może być powtarzany
aCGH/SNP#	Jednorazowo (przy rozpoznaniu)

* Badanie o uznanym znaczeniu
Badanie sugerowane
FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*
GEP – *gene expression profile*
aCGH – *array comparative genomic hybridization*
aSNP – *array single nucleotide polymorphism*

Tab. 3.4. Zalecenia dotyczące typu i częstości wykonywania badań molekularno-cytogenetycznych u chorych ze szpiczakiem mnogim

PODSUMOWANIE

Analiza cytogenetyczna, należąca do standardów diagnostycznych wielu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, staje się niezbędna również w diagnostyce szpiczaka mnogiego. Jest pomocna w diagnostyce różnicowej: oznaczenie translokacji t(11;14)(q13,q32) pozwala na odróżnienie rzadkich przypadków szpiczaka IgM od makroglo-

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 49

bulinemii Waldenströma [Avet-Loiseau i wsp. 2003]. Co ważniejsze, pozwala na szybką identyfikację chorych wysokiego ryzyka, co z kolei jest coraz bardziej pomocne w planowaniu optymalnej terapii.

Piśmiennictwo

Annunziata C.M., Davis R.E., Demchenko Y., Bellamy W., Gabrea A., Zhan F., Lenz G., Hanamura I., Wright G., Xiao W., Dave S., Hurt E.M., Tan B., Zhao H., Stephens O., Santra M., Williams D.R., Dang L., Barlogie B., Shaughnessy J.D., Jr., Kuehl W.M., Staudt L.M. *Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma.* Cancer Cell 2007; 12: 115–130.

Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P., Charbonnel C., Garban F., Hulin C., Leyvraz S., Michallet M., Yakoub-Agha I., Garderet L., Marit G., Michaux L., Voillat L., Renaud M., Grosbois B., Guillerm G., Benboubker L., Monconduit M., Thieblemont C., Casassus P., Caillot D., Stoppa A.M., Sotto J.J., Wetterwald M., Dumontet C., Fuzibet J.G., Azais I., Dorvaux V., Zandecki M., Bataille R., Minvielle S., Harousseau J.L., Facon T., Mathiot C. *Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome*. Blood 2007; 109: 3489–3495.

Avet-Loiseau H., Facon T., Daviet A., Godon C., Rapp M.J., Harousseau J.L., Grosbois B., Bataille R. *14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome.* Cancer Res 1999; 59: 4546–4550.

Avet-Loiseau H., Garand R., Lode L., Harousseau J.L., Bataille R. *Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants.* Blood 2003; 101: 1570–1571.

Avet-Loiseau H., Li C., Magrangeas F., Gouraud W., Charbonnel C., Harousseau J.L., Attal M., Marit G., Mathiot C., Facon T., Moreau P., Anderson K.C., Campion L., Munshi N.C., Minvielle S. *Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma*. J Clin Oncol 2009; 27: 4585–4590.

Avet-Loiseau H., Daviet A., Sauner S., Bataille R. *Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13*. Br J Haematol 2000; 111: 1116–1117.

Bergsagel P.L., Kuehl W.M., Zhan F., Sawyer J., Barlogie B., Shaughnessy J., Jr. Cyclin D. *Dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma*. Blood 2005; 106: 296–303.

Bezieau S., Devilder M.C., Avet-Loiseau H., Mellerin M.P., Puthier D., Pennarun E., Rapp M.J., Harousseau J.L., Moisan J.P., Bataille R. *High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis.* Hum Mutat 2001; 18: 212–224.

Bisping G., Wenning D., Kropff M., Gustavus D., Muller-Tidow C., Stelljes M., Munzert G., Hilberg F., Roth G.J., Stefanic M., Volpert S., Mesters R.M., Berdel W.E., Kienast J. *Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4;14) myeloma*. Clin Cancer Res 2009; 15: 520–531.

Carrasco D.R., Tonon G., Huang Y., Zhang Y., Sinha R., Feng B., Stewart J.P., Zhan F., Khatry D., Protopopova M., Protopopov A., Sukhdeo K., Hanamura I., Stephens O., Barlogie B., Anderson K.C., Chin L., Shaughnessy J.D., Jr., Brennan C., Depinho R.A. *High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients*. Cancer Cell 2006; 9: 313–325.

Chang H., Qi C., Yi Q.L., Reece D., Stewart A.K. *p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation*. Blood 2005; 105: 358–360.

Chang H., Qi X., Trieu Y., Xu W., Reader J.C., Ning Y., Reece D. *Multiple myeloma patients with CKS1B gene amplification have a shorter progression-free survival post-autologous stem cell transplantation.* Br J Haematol 2006; 135: 486–491.

Chang H., Qi X.Y., Samiee S., Yi Q.L., Chen C., Trudel S., Mikhael J., Reece D., Stewart A.K. *Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 793–796.

Chang H., Trieu Y., Qi X., Xu W., Stewart K.A., Reece D. *Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma*. Leuk Res 2007; 31: 779–782.

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 50

Chesi M., Bergsagel P.L., Shonukan O.O., Martelli M.L., Brents L.A., Chen T., Schrock E., Ried T., Kuehl W.M. *Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma*. Blood 1998; 91: 4457–4463.

Chesi M., Nardini E., Brents L.A., Schrock E., Ried T., Kuehl W.M., Bergsagel P.L. *Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3*. Nat Genet 1997; 16: 260–264.

Chesi M., Nardini E., Lim R.S., Smith K.D., Kuehl W.M., Bergsagel P.L. *The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts*. Blood 1998; 92: 3025–3034.

Chesi M., Robbiani D.F., Sebag M., Chng W.J., Affer M., Tiedemann R., Valdez R., Palmer S.E., Haas S.S., Stewart A.K., Fonseca R., Kremer R., Cattoretti G. Bergsagel P.L. *AID-dependent activation of a MYC transgene induces multiple myeloma in a conditional mouse model of post-germinal center malignancies.* Cancer Cell 2008; 13: 167–180.

Chng W.J., Gonzalez-Paz N., Price-Troska T., Jacobus S., Rajkumar S.V., Oken M.M., Kyle R.A., Henderson K.J., Van Wier S., Greipp P., Van Ness B., Fonseca R. *Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma*. Leukemia 2008; 22: 2280–2284.

Chng W.J., Kumar S., Vanwier S., Ahmann G., Price-Troska T., Henderson K., Chung T.H., Kim S., Mulligan G., Bryant B., Carpten J., Gertz M., Rajkumar S.V., Lacy M., Dispenzieri A., Kyle R., Greipp P., Bergsagel P.L., Fonseca R. *Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling*. Cancer Res 2007; 67: 2982–2989.

Chng W.J., Price-Troska T., Gonzalez-Paz N., Van Wier S., Jacobus S., Blood E., Henderson K., Oken M., Van Ness B., Greipp P., Rajkumar S.V., Fonseca R. *Clinical significance of TP53 mutation in myeloma*. Leukemia 2007; 21: 582–584.

Chng W.J., Santana-Davila R., Van Wier S.A., Ahmann G.J., Jalal S.M., Bergsagel P.L., Chesi M., Trendle M.C., Jacobus S., Blood E., Oken M.M., Henderson K., Kyle R.A., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Greipp P.R., Fonseca R. *Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations.* Leukemia 2006; 20: 807–813.

Chng W.J., Van Wier S.A., Ahmann G.J., Winkler J.M., Jalal S.M., Bergsagel P.L., Chesi M., Trendle M.C., Oken M.M., Blood E., Henderson K., Santana-Davila R., Kyle R.A., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Greipp P.R., Fonseca R. *A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS*. Blood 2005; 106: 2156–2161.

Chng W.J., Winkler J.M., Greipp P.R., Jalal S.M., Bergsagel P.L., Chesi M., Trendle M.C., Ahmann G.J., Henderson K., Blood E., Oken M.M., Hulbert A., Van Wier S.A., Santana-Davila R., Kyle R.A., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R. *Ploidy status rarely changes in myeloma patients at disease progression*. Leuk Res 2006; 30: 266–271.

Debes-Marun C.S., Dewald G.W., Bryant S., Picken E., Santana-Davila R., Gonzalez-Paz N., Winkler J.M., Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Rajkumar S.V., Lust J.A., Greipp P.R., Fonseca R. *Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma*. Leukemia 2003; 17: 427–436.

Dib A., Barlogie B., Shaughnessy J.D., Jr., Kuehl W.M. *Methylation and expression of the p16INK4A tumor suppressor gene in multiple myeloma.* Blood 2007; 109: 1337–1338.

Dib A., Peterson T.R., Raducha-Grace L., Zingone A., Zhan F., Hanamura I., Barlogie B., Shaughnessy J., Jr., Kuehl W.M. *Paradoxical expression of INK4c in proliferative multiple myeloma tumors: bi-allelic deletion vs increased expression*. Cell Div 2006; 1: 23.

Drach J., Ackermann J., Fritz E., Kromer E., Schuster R., Gisslinger H., DeSantis M., Zojer N., Fiegl M., Roka S., Schuster J., Heinz R., Ludwig H., Huber H. *Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy.* Blood 1998; 92: 802–809.

Fonseca R., Bailey R.J., Ahmann G.J., Rajkumar S.V., Hoyer J.D., Lust J.A., Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., Dewald G.W. *Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood 2002; 100: 1417–1424.

Fonseca R., Barlogie B., Bataille R., Bastard C., Bergsagel P.L., Chesi M., Davies F.E., Drach J., Greipp P.R., Kirsch I.R., Kuehl W.M., Hernandez J.M., Minvielle S., Pilarski L.M., Shaughnessy J.D., Jr., Stewart A.K.,

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 51

Avet-Loiseau H. *Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report.* Cancer Res 2004; 64: 1546–1558.

Fonseca R., Bergsagel P.L. *Diagnosis and genetic classification of multiple myeloma.* In: Rajkumar S.V., Kyle R.A., eds. *Treatment of multiple myeloma and related disorders.* Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 1–17.

Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J., Shaughnessy J., Gutierrez N., Stewart A.K., Morgan G., Van Ness B., Chesi M., Minvielle S., Neri A., Barlogie B., Kuehl W.M., Liebisch P., Davies F., Chen-Kiang S., Durie B.G., Carrasco R., Sezer O., Reiman T., Pilarski L., Avet-Loiseau H. *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review*. Leukemia 2009; 23: 2210–2221.

Fonseca R., Blood E., Rue M., Harrington D., Oken M.M., Kyle R.A., Dewald G.W., Van Ness B., Van Wier S.A., Henderson K.J., Bailey R.J., Greipp P.R. *Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma*. Blood 2003; 101: 4569–4575.

Fonseca R., Blood E.A., Oken M.M., Kyle R.A., Dewald G.W., Bailey R.J., Van Wier S.A., Henderson K.J., Hoyer J.D., Harrington D., Kay N.E., Van Ness B., Greipp P.R. *Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients.* Blood 2002; 99: 3735–3741.

Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., Dewald G.W., Bryant S.C., Winkler J.M., Blood E., Oken M.M., Santana-Davila R., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A., Gertz M.A., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Greipp P.R. *The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma*. Blood 2003;102: 2562–2567. Epub 2003 Jun 2512.

Fonseca R., Oken M.M., Greipp P.R. *The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance.* Blood 2001; 98: 1271–1272.

Fonseca R., Van Wier S.A., Chng W.J., Ketterling R., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Bergsagel P.L., Rajkumar S.V., Greipp P.R., Litzow M.R., Price-Troska T., Henderson K.J., Ahmann G.J., Gertz M.A. *Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma.* Leukemia 2006; 20: 2034–2040.

Fonseca R., Witzig T.E., Gertz M.A., Kyle R.A., Hoyer J.D., Jalal S.M., Greipp P.R. *Multiple myeloma and the translocation t(11;14)(q13;q32): a report on 13 cases*. Br J Haematol 1998; 101: 296–301.

Garand R., Avet-Loiseau H., Accard F., Moreau P., Harousseau J.L., Bataille R. *t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma.* Leukemia 2003; 17: 2032–2035.

Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Greipp P.R., Litzow M.R., Henderson K.J., Van Wier S.A., Ahmann G.J., Fonseca R. *Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy*. Blood 2005; 106: 2837–2840.

Gonzalez-Paz N., Chng W.J., McClure R.F., Blood E., Oken M.M., Van Ness B., James C.D., Kurtin P.J., Henderson K., Ahmann G.J., Gertz M., Lacy M., Dispenzieri A., Greipp P.R., Fonseca R. *Tumor suppressor p16 methylation in multiple myeloma: biological and clinical implications*. Blood 2007; 109: 1228–1232.

Gutierrez N.C., Sarasquete M.E., Misiewicz-Krzeminska I., Delgado M., De Las Rivas J., Ticona F.V., Ferminan E., Martin-Jimenez P., Chillon C., Risueno A., Hernandez J.M., Garcia-Sanz R., Gonzalez M., San Miguel J.F. *Deregulation of microRNA expression in the different genetic subtypes of multiple myeloma and correlation with gene expression profiling.* Leukemia 2010; 24: 629–637.

Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y., Zhan F., Santra M., Sawyer J.R., Hollmig K., Zangarri M., Pineda-Roman M., van Rhee F., Cavallo F., Burington B., Crowley J., Tricot G., Barlogie B., Shaughnessy J.D., Jr. *Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation.* Blood 2006; 108: 1724–1732.

Janssen J.W., Vaandrager J.W., Heuser T., Jauch A., Kluin P.M., Geelen E., Bergsagel P.L., Kuehl W.M., Drexler H.G., Otsuki T., Bartram C.R., Schuuring E. *Concurrent activation of a novel putative transforming gene, myeov, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with t(11;14)(q13;q32)*. Blood 2000; 95: 2691–2698.

Jenner M.W., Leone P.E., Walker B.A., Ross F.M., Johnson D.C., Gonzalez D., Chiecchio L., Dachs Cabanas E., Dagrada G.P., Nightingale M., Protheroe R.K., Stockley D., Else M., Dickens N.J., Cross N.C., Davies F.E., Morgan G.J. *Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX*

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 52

and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma. Blood 2007; 110: 3291–3300.

Juge-Morineau N., Harousseau J.L., Amiot M., Bataille R. T*he retinoblastoma susceptibility gene RB-1 in multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 1997; 24: 229–237.

Keats J.J., Fonseca R., Chesi M., Schop R., Baker A., Chng W.J., Van Wier S., Tiedemann R., Shi C.X., Sebag M., Braggio E., Henry T., Zhu Y.X., Fogle H., Price-Troska T., Ahmann G., Mancini C., Brents L.A., Kumar S., Greipp P., Dispenzieri A., Bryant B., Mulligan G., Bruhn L., Barrett M., Valdez R., Trent J., Stewart A.K., Carpten J., Bergsagel P.L. *Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma.* Cancer Cell 2007; 12: 131–144.

Keats J.J., Reiman T., Maxwell C.A., Taylor B.J., Larratt L.M., Mant M.J., Belch A.R., Pilarski L.M. I*n multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression.* Blood 2003; 101: 1520–1529.

Kulkarni M.S., Daggett J.L., Bender T.P., Kuehl W.M., Bergsagel P.L., Williams M.E. *Frequent inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p18 by homozygous deletion in multiple myeloma cell lines: ectopic p18 expression inhibits growth and induces apoptosis*. Leukemia 2002; 16: 127–134.

Kwong Y.L., Lie A.K., Chan L.C. *Translocation (11;14)(q13;q32) and partial trisomy 1q in a case of multiple myeloma*. Am J Hematol 1993; 44: 212–213.

Lai J., Zandecki M., Mary J., Bernardi F., Izydorczyk V., Flactif M., Morel P., Jouet J., Bauters F., Facon T. *Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis.* Blood 1995; 85: 2490–2497.

Lionetti M., Biasiolo M., Agnelli L., Todoerti K., Mosca L., Fabris S., Sales G., Deliliers G.L., Bicciato S., Lombardi L., Bortoluzzi S., Neri A. *Identification of microRNA expression patterns and definition of a microRNA/mRNA regulatory network in distinct molecular groups of multiple myeloma.* Blood 2009; 114: e20–26.

Mateos M.V., Garcia-Sanz R., Lopez-Perez R., Moro M.J., Ocio E., Hernandez J., Megido M., Caballero M.D., Fernandez-Calvo J., Barez A., Almeida J., Orfao A., Gonzalez M., San Miguel J.F. *Methylation is an inactivating mechanism of the p16 gene in multiple myeloma associated with high plasma cell proliferation and short survival*. Br J Haematol 2002; 118: 1034–1040.

Noel P., Kyle R.A. *Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy.* Am J Med 1987; 83: 1062–1068.

Pichiorri F., Suh S.S., Ladetto M., Kuehl M., Palumbo T., Drandi D., Taccioli C., Zanesi N., Alder H., Hagan J.P., Munker R., Volinia S., Boccadoro M., Garzon R., Palumbo A., Aqeilan R.I., Croce C.M. *MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis*. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 12885–12890.

Rasmussen T., Kuehl M., Lodahl M., Johnsen H.E., Dahl I.M. *Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors.* Blood 2005; 105: 317–323.

Roccaro A.M., Sacco A., Thompson B., Leleu X., Azab A.K., Azab F., Runnels J., Jia X., Ngo H.T., Melhem M.R., Lin C.P., Ribatti D., Rollins B.J., Witzig T.E., Anderson K.C., Ghobrial I.M. *MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma*. Blood 2009; 113: 6669–6680.

Sawyer J.R., Lukacs J.L., Thomas E.L., Swanson C.M., Goosen L.S., Sammartino G., Gilliland J.C., Munshi N.C., Tricot G., Shaughnessy J.D., Jr., Barlogie B. *Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma.* Br J Haematol 2001; 112: 167–174.

Sawyer J.R., Tricot G., Mattox S., Jagannath S., Barlogie B. *Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: evidence for a mechanism involving decondensation of pericentromeric heterochromatin*. Blood 1998; 91: 1732–1741.

Sawyer J.R., Waldron J.A., Jagannath S., Barlogie B. *Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma*. Cancer Genetics and Cytogenetics 1995; 82: 41–49.

Schilling G., Hansen T., Shimoni A., Zabelina T., Perez-Simon J.A., Gutierrez N.C., Bethge W., Liebisch P., Schwerdtfeger R., Bornhauser M., Otterstetter S., Penas E.M., Dierlamm J., Ayuk F., Atanackovic D., Bacher U., Bokemeyer C., Zander A., San Miguel J., Nagler A., Kroger N. *Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma.* Leukemia 2008; 22: 1250–1255.

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 53

Shaughnessy J., Jr., Gabrea A., Qi Y., Brents L., Zhan F., Tian E., Sawyer J., Barlogie B., Bergsagel P.L., Kuehl M. *Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma.* Blood 2001; 98: 217–223.

Shaughnessy J.D., Jr., Zhan F., Burington B.E., Huang Y., Colla S., Hanamura I., Stewart J.P., Kordsmeier B., Randolph C., Williams D.R., Xiao Y., Xu H., Epstein J., Anaissie E., Krishna S.G., Cottler-Fox M., Hollmig K., Mohiuddin A., Pineda-Roman M., Tricot G., van Rhee F., Sawyer J., Alsayed Y., Walker R., Zangari M., Crowley J., Barlogie B. *A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1.* Blood 2007; 109: 2276–2284.

Shi J., Tricot G.J., Garg T.K., Malaviarachchi P.A., Szmania S.M., Kellum R.E., Storrie B., Mulder A., Shaughnessy J.D., Jr., Barlogie B., van Rhee F. *Bortezomib down-regulates the cell-surface expression of HLA class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma*. Blood 2008; 111: 1309–1317.

Smadja N.V., Bastard C., Brigaudeau C., Leroux D., Fruchart C. *Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood 2001; 98: 2229–2238.

Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F., Louvet C., Dutel J.L., Cheron N., Grange M.J., Monconduit M., Bastard C. *Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases*. Leukemia 1998; 12: 960–969.

Stewart A.K., Bergsagel P.L., Greipp P.R., Dispenzieri A., Gertz M.A., Hayman S.R., Kumar S., Lacy M.Q., Lust J.A., Russell S.J., Witzig T.E., Zeldenrust S.R., Dingli D., Reeder C.B., Roy V., Kyle R.A., Rajkumar S.V., Fonseca R. *A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy.* Leukemia 2007; 21: 529–534.

Tasaka T., Berenson J., Vescio R., Hirama T., Miller C.W., Nagai M., Takahara J., Koeffler H.P. *Analysis of the p16INK4A, p15INK4B and p18INK4C genes in multiple myeloma.* Br J Haematol 1997; 96: 98–102.

Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A., Santana-Davila R., Price-Troska T., Van Wier S.A., Chng W.J., Ketterling R.P., Gertz M.A., Henderson K., Greipp P.R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Rajkumar S.V., Bergsagel P.L., Stewart A.K., Fonseca R. *Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia*. Leukemia 2008; 22: 1044–1052.

Tricot G., Barlogie B., Jagannath S., Bracy D., Mattox S., Vesole D.H., Naucke S., Sawyer J.R. *Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities*. Blood 1995; 86: 4250–4256.

Von Hansemann D. *Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelhresbsen und deren biologische bedeutung*. Virchows Arch. A Pathol. Anat 1890; 119: 299–326.

Walker B.A., Leone P.E., Jenner M.W., Li C., Gonzalez D., Johnson D.C., Ross F.M., Davies F.E., Morgan G.J. *Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma*. Blood 2006; 108: 1733–1743.

Zhan F., Colla S., Wu X., Chen B., Stewart J.P., Kuehl W.M., Barlogie B., Shaughnessy J.D., Jr. *CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and p27Kip1--dependent and – independent mechanisms.* Blood 2007; 109: 4995–5001.

Zhan F., Huang Y., Colla S., Stewart J.P., Hanamura I., Gupta S., Epstein J., Yaccoby S., Sawyer J., Burington B., Anaissie E., Hollmig K., Pineda-Roman M., Tricot G., van Rhee F., Walker R., Zangari M., Crowley J., Barlogie B., Shaughnessy J.D., Jr. T*he molecular classification of multiple myeloma*. Blood 2006; 108: 2020––2028.

r3_:Layout 1 2010-07-12 11:10 Strona 54

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 55

4

Ryszard Drożdż

Zaburzenia białkowe u chorych ze szpiczakiem – rola oznaczania wolnych łańcuchów lekkich w surowicy

Protein disorders in myeloma patients – significance of free light chains determination

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 56

Streszczenie

Szpiczak mnogi jest jedną z najczęstszych chorób rozrostowych krwi i układu chłonnego. Towarzyszą mu charakterystyczne zmiany białkowe będące jednym ze znamion tej choroby. Wysokie stężenie białka monoklonalnego zmienia parametry osocza, powoduje zwiększenie lepkości krwi i wpływa na wynik odczynu Biernackiego. Zmienione własności fizykochemiczne cząsteczek immunoglobulin monoklonalnych są przyczyną krioglobulinemii, a precypitujące fragmenty łańcuchów lekkich prowadzą do choroby złogów łańcuchów lekkich lub amyloidozy. Patologiczne depozyty białkowe są częstą przyczyną uszkodzenia nerek i innych narządów. Do diagnostyki zaburzeń białkowych używane są immunochemiczne metody pozwalające na ilościowe oznaczenie immunoglobulin poszczególnych klas i typów, a także metody elektroforetyczne, wśród których szczególne znaczenie ma immunofiksacja. Ilościowa i wykonywana metodą elektroforetyczną jakościowa analiza białek powinna być wykonywana także w moczu. Dla ustalenia stopnia zaawansowania i prognozy przebiegu choroby wśród parametrów białkowych w surowicy oznaczane są albumina i β_2-mikroglobulina. W ostatnich latach do diagnostyki szpiczaka wprowadzono nowoczesny test lateksowy pozwalający na ilościowe oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy sFLCs. Test sFLCs jest jedną z najczulszych metod wykrywania gammapatii monoklonalnych, a ze względu na krótki okres półtrwania łańcuchów lekkich we krwi pozwala na bieżącą ocenę aktywności nowotworowego klonu plazmocytów.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, gammapatia monoklonalna, białkomocz, wolne łańcuchy lekkie, elektroforeza, amyloidoza.

Abstract

Multiple myeloma is one of the most frequent hematological malignancies. Proteins disorders are hallmark of this disease. High concentration of monoclonal protein increases blood viscosity and ESR. Atypical physicochemical properties of monoclonal immunoglobulins molecules and their fragments may lead to cryoglobulinemia, light chains deposition disease or amyloidosis. Pathological protein deposits are frequent reason of kidney and other organs dysfunction. Immunochemical diagnostics methods facilitate quantitative determination immunoglobulins classes and types. Among electrophoretical procedures immunofixation is one of the most sensitive. Quantitative and performed by electrophoresis qualitative determination of proteinuria should be included in myeloma diagnostics panel. Among protein related laboratory tests used for stratification and as a prognostic parameters serum albumin and β_2-microglobulin should be quantitated. Recently for the diagnostics of multiple myeloma a new, latex technology based, free light chains protein marker was introduced. FLCs is one of the more sensitive test for detection of monoclonal gammopathy. Because of the short half-life of FLCS in blood quantitative measurement of FLCs enables rapid assessment of treatment responses and activity of malignant cells.

Key words: multiple myeloma, monoclonal gammopathy, proteinuria, free light chains, electrophoresis, amyloidosis.

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 57

Szpiczak mnogi jest jedną z chorób, w których dochodzi do spektakularnych zmian w składzie białek surowicy, a opisane w 1848 roku przez Bence'a-Jonesa zjawisko obecności w moczu znacznych ilości łańcuchów lekkich było prawdopodobnie pierwszym biochemicznym markerem nowotworowym. Zmiany białkowe są jednym z najbardziej charakterystycznych objawów tej choroby, a ich charakter ma znaczenie w rozpoznawaniu, prognozowaniu i leczeniu szpiczaka.

GAMMAPATIA MONOKLONALNA – FIZJOLOGICZNE ZNACZENIE ZMIAN BIAŁKOWYCH

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową, w której niekontrolowanemu rozrostowi ulegają plazmocyty. Wywodząca się z jednej komórki pierwotnej populacja identycznych komórek (klon) wytwarza (podobnie jak komórki prawidłowe) cząsteczki immunoglobulin. Ponieważ immunoglobuliny te wytwarzane są przez jeden klon komórkowy, określa się je terminem białko monoklonalne (białko M). We krwi pojawiają się więc obok immunoglobulin poliklonalnych, syntetyzowanych przez prawidłowe plazmocyty, cząsteczki immunoglobuliny monoklonalnej. O ile cząsteczki immunoglobulin poliklonalnych są jednym z elementów obrony immunologicznej organizmu, o tyle antygen, przeciwko któremu skierowana jest cząsteczka immunoglobuliny monoklonalnej, zwykle pozostaje nieznany. W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi często do paradoksalnej sytuacji, w której obserwujemy wysoki poziom immunoglobulin – spowodowany intensywnym wytwarzaniem immunoglobuliny monoklonalnej – i równocześnie objawy niedostatku immunoglobulin poliklonalnych, odpowiedzialnych za procesy odporności humoralnej. Gdy białko monoklonalne należy do klasy IgG, w 82% dochodzi do obniżenia poziomu immunoglobulin pozostałych klas [Kyle 2003]. Zakażenia bakteryjne i grzybicze stanowią główną bezpośrednią przyczynę śmierci wśród chorych na szpiczaka. Równolegle z wytwarzaniem kompletnej cząsteczki immunoglobuliny plazmocyty syntetyzują i po pewnych modyfikacjach wydzielają na zewnątrz komórki jeden z fragmentów immunoglobuliny – łańcuch lekki. Immunoglobulina monoklonalna wytwarzana przez nowotworowo rozrośnięty klon plazmocytów należy do jednej z pięciu klas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) oraz do jednego z dwóch typów (kappa lub lambda). Częstość występowania poszczególnych klas immunoglobulin pokrywa się ze stężeniem poszczególnych klas immunoglobulin w osoczu IgG > IgA > IgM > IgD > IgE. Szpiczak syntetyzujący immunoglobulinę klasy IgM występuje w około 1% przypadków. Jak dotąd w piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki szpiczaka klasy IgE, należą więc one do niezwykłych rzadkości i poza elektroforezą nie ma rutynowych testów diagnostycznych służących do ich wykrywania.

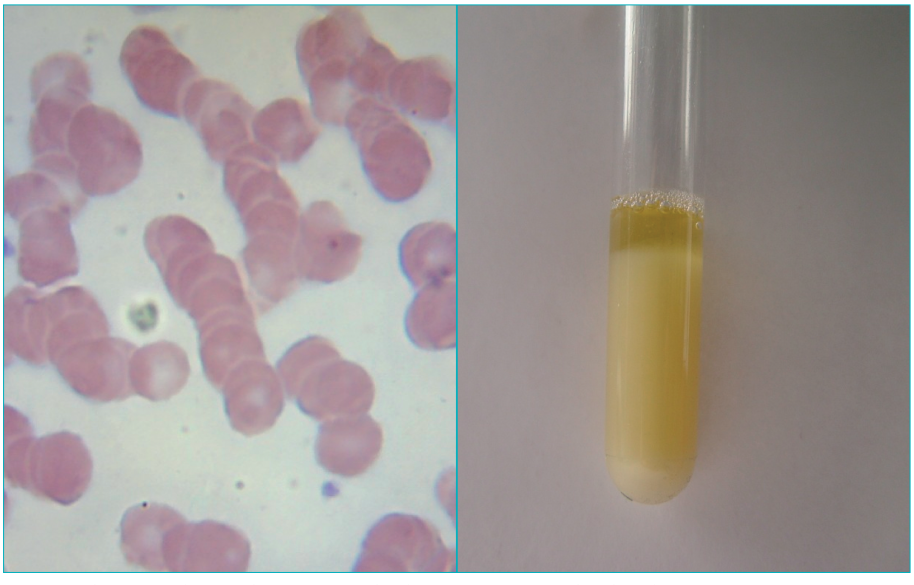
r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 58

Klasa immunoglobuliny	% chorych	Zakres wart. ref. [g/l]
IgG	52	7–16
IgA	21	0,7–4
IgM	0,5	0,4–2,3
IgD	2	0,003–0,0003
IgE	*	~0,0005
Kappa	9	1,7–3,7
Lambda	7	0,9–2,1
Biklonalne	2	*
Neg	7	*

Tab. 4.1. Częstość występowania różnych klas i typów immunoglobulin monoklonalnych w przebiegu szpiczaka w zestawieniu z zakresem referencyjnym wartości stężeń

W plazmocytach obok kompletnych cząsteczek immunoglobulin równolegle syntetyzowane są w pewnym nadmiarze wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin. Warunkiem wydzielenia cząsteczki łańcucha lekkiego na zewnątrz plazmocytu jest zablokowanie jego wolnej grupy tiolowej (która normalnie służy do połączenia łańcucha lekkiego i ciężkiego). Czynnikiem blokującym może być cząsteczka związku tiolowego (najczęściej cysteiny) lub połączenie się przez mostek disiarczkowy dwóch cząsteczek łańcucha w formą dimeryczną. Łańcuchy lekkie immunoglobulin ze względu na niewielka masę cząsteczkową (22 kDa monomer i 44 kDa dimer) łatwo przechodzą przez błonę podstawną kłębuszków nerkowych i po przekroczeniu możliwości resorpcyjnych cewek nerkowych pojawią się w moczu. Tak więc w przeciwieństwie do kompletnych cząsteczek immunoglobulin stężenie wolnych łańcuchów lekkich w osoczu jest niewielkie. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w moczu w przebiegu szpiczaka może się wahać w bardzo szerokich granicach, od kilku miligramów do kilkudziesięciu gramów/l. Wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin występujące w moczu noszą czasem historyczną nazwę białka Bence'a-Jonesa. W mniej więcej 15% przypadków wolne łańcuchy lekkie stanowią jedyną komponentę białkową wytwarzaną przez nowotworowy klon plazmocytów. Ten wariant szpiczaka określany jest jako choroba łańcuchów lekkich. Opisano także pojedyncze przypadki, w których komponentę monoklonalną stanowiły wyłącznie łańcuchy ciężkie. W mniej więcej 7% szpiczaka tradycyjnymi metodami elektroforetycznymi nie stwierdzano obecności żadnej formy białka monoklonalnego, określając tę formę choroby jako niewydzielającą. Wprowadzenie nowych czulszych testów diagnostycznych pozwoliło wykazać, że w znacznej części przypadków szpiczaka niewydzielającego produkowane są niewielkie ilości wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin, niewykrywalne metodami tradycyjnymi. Odsetek przypadków szpiczaka, w których zupełnie nie ma syntezy żadnej formy immunoglobuliny – postać niewytwarzająca – wynosi mniej niż 1%. Tradycyjnymi metodami elektroforetycznymi obecność wolnych łańcuchów lekkich

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 59



Ryc. 4.1. Rulonizacja krwinek czerwonych obserwowana pod mikroskopem u pacjenta z gammapatią monoklonalną. Obok precypitacja monoklonalnej krioglobuliny w wyniku oziębienia próbki

stwierdzano najczęściej w moczu. W nielicznych przypadkach w obrazie elektroforetycznym białek surowicy obok wyraźnej strefy kompletnej cząsteczki białka monoklonalnego sporadycznie zaobserwować można słabą strefę wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. W przypadku choroby łańcuchów lekkich w rozdziale elektroforetycznym białek surowicy można czasem wykryć słabą strefę wolnych łańcuchów lekkich. Zastosowanie immunofiksacji (metody elektroforetycznej wspomaganej użyciem specyficznych przeciwciał) powoduje, że częstość wykrywania strefy wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy wzrasta. Wykrywane klasycznymi metodami wolne łańcuchy lekkie towarzyszą kompletnej cząsteczce immunoglobuliny w około 80% przypadków gammapatii monoklonalnych.

Ogromne ilości immunoglobuliny monoklonalnej i towarzyszące jej znaczne ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin zmieniają w wyraźny sposób skład białek krwi i moczu, co jest domeną zainteresowań diagnostów laboratoryjnych, i wpływają na funkcjonowanie innych narządów, co jest przedmiotem zainteresowania lekarzy.

W dużym badaniu przekrojowym opublikowanym przez Kyle'a i współpracowników ponad 70% pacjentów miało stężenie białka monoklonalnego powyżej 20 g/l, a 35% powyżej 40 g/l [Kyle 2003]. Tak duże stężenie monoklonalnej immunoglobuliny wpływa na poziom białka całkowitego, które przekracza znacznie zakres wartości referencyjnych 60–80 g/l, osiągając nierzadko stężenie powyżej 100 g/l. Ponieważ poza trywialnymi przypadkami odwodnienia poziom białka całkowitego rzadko bywa podwyższony, to wysokie wartości (oznaczanego zwykle metodą biuretową) białka w surowicy są jednym z sygnałów alarmowych mogących świadczyć o występowaniu gammapatii monoklonalnej. Duża ilość immunoglobulin zwiększa także lepkość krwi (stwierdzono ją u 76% pacjentów z intensywną strefą białka monoklonalnego). Immunoglobuliny monoklonalne zwiększają także szybkość sedymentacji erytrocytów (odczyn Biernackiego)

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 60

– niemal wszyscy pacjenci z gammapatią monoklonalną mają podwyższony poziom OB, a u około ⅓ wartość OB jest trzycyfrowa. Ze względu na fakt, że badanie OB jest wykonywane bardzo często przez lekarzy pierwszego kontaktu, wysokie wartości OB, zwłaszcza u pacjentów starszych, powinny być sygnałem do dalszych badań zaburzeń składu białek surowicy. Immunoglobuliny monoklonalne mają często nietypowe własności fizykochemiczne, co niesie ze sobą zarówno implikacje kliniczne, jak i metodyczne związane z pracą laboratorium diagnostycznego. W nielicznych przypadkach obserwujemy zjawisko krioglobulinemii, polegające na precypitacji immunoglobuliny monoklonalnej w wyniku oziębienia. Zjawisko precypitacji białka możemy obserwować jako wystąpienie objawów skórnych po ekspozycji na niskie temperatury. Precypitacja występuje także w próbkach krwi pobranych od pacjentów z gammapatią monoklonalną. Zjawisko precypitacji i żelifikacji jest czasem tak intensywne, że utrudnia w poważnym stopniu przeprowadzenie badań biochemicznych, a otrzymane wyniki są obarczone znacznym błędem. Chociaż zjawisko krioglobulinemii nie musi się wiązać z gammapatią monoklonalną, to jego wykrycie przez personel laboratorium powinno być koniecznie zgłoszone lekarzowi zlecającemu badania, ponieważ bardzo intensywna krioglobulinemia wiąże się zawsze z wystąpieniem gammapatii monoklonalnej i może mieć poważne konsekwencje kliniczne dla układu krążenia.

Obok kompletnej cząsteczki immunoglobuliny drugim elementem mającym ogromne znaczenie kliniczne i będącym przedmiotem badań laboratoryjnych są wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin. Produkowane przez plazmocyty zawsze w pewnym nadmiarze w stosunku do kompletnych cząsteczek immunoglobulin, w pewnej części wymykają się mechanizmom kontroli poprawności wydzielanego białka i jako nieliczne białka o wadliwej strukturze wydzielane są na zewnątrz komórki. Z naszych badań wynika, że łańcuchy lekkie typu kappa występują we krwi w postaci monomeru i dimeru (udział formy monomerycznej waha się w szerokich granicach, 5–95%), natomiast łańcuchy lambda występują wyłącznie w postaci kowalencyjnie połączonego wiązaniem disiarczkowym dimeru. Ze względu na niską masę cząsteczkową i wysoki punkt izoelektryczny łańcuchy lekkie łatwo przechodzą przez błonę podstawną kłębuszka ner-

Nazwa testu	Zakres wartości referencyjnych
Łańcuchy kappa	1,7–3,7 g/l
Łańcuchy lambda	0,9–2,1 g/l
Łańcuchy kappa/łańcuchy lambda	1,35–2,65
Wolne łańcuchy kappa	3,3–19,4 mg/l
Wolne łańcuchy lambda	5,71–26,3 mg/l
Wolne łańcuchy kappa/ wolne łańcuchy lambda	0,26–1,65

Tab. 4.2. Zakresy wartości referencyjnych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin (parametr wyliczany określający liczbę łańcuchów lekkich związanych z immunoglobulinami i wolnych łańcuchów lekkich) oraz wolnych łańcuchów lekkich sFLCs (Binding Site)

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 61

kowego, a następnie resorbowane są w cewkach nerkowych. Niezresorbowana część wolnych łańcuchów lekkich przedostaje się do moczu i, jak już wspomniano, określana jest czasem historycznym terminem białka Bence'a-Jonesa. Okres półtrwania wolnych łańcuchów lekkich we krwi jest krótki i dla łańcuchów typu kappa wynosi 2–4 godziny, a dla łańcuchów lambda, które występują wyłącznie w formie dimeru o większej masie cząsteczkowej, jest nieco dłuższy i wynosi 3–6 godzin.

Intensywna synteza wolnych łańcuchów lekkich jest jednym ze znaczących czynników prowadzących do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów chorych na szpiczaka.

Wolne łańcuchy lekkie, przechodzące przez błonę kłębuszków nerkowych, tworzą z wydzielanym przez komórki nabłonka cewki nerkowej białkiem Tamma-Horsfalla żelowatą strukturę wałeczków, upośledzającą funkcjonowanie nefronu i sprzyjającą powstawaniu zakażeń bakteryjnych. Duże ilości wolnych łańcuchów, przekraczające wielokrotnie możliwości resorpcji cewek, prowadzą ostateczne do ich martwicy. Część wolnych łańcuchów, podobnie jak i kompletne cząsteczki immunoglobulin monoklonalnych, wykazuje zmienione własności fizykochemiczne i tworzy niezorganizowane precypitaty w obrębie błony podstawnej kłębuszka nerkowego, przyczyniając się do jego uszkodzenia (LCDD, *light chain deposition disease*, choroba złogów łańcuchów lekkich). Zmienione właściwości termodynamiczne białka powodują, że część wolnych łańcuchów lekkich tworzy uporządkowane liniowe struktury, zwane amyloidem. Różnorodne uwarunkowania rozwoju amyloidozy u chorych na szpiczaka mnogiego są nadal przedmiotem wielu badań. W przeciwieństwie do złogów białkowych obserwowanych w LCDD struktura białkowa amyloidu jest ściśle uporządkowana i przypomina strukturę grubej liny okrętowej, składającej się ze splecionych lin o coraz mniejszej średnicy. Fibrylarne złogi amyloidowe mogą tworzyć także inne niż wolne łańcuchy lekkie białka (zidentyfikowano ich jak dotąd kilkadziesiąt), jednak AL amyloidoza jest najczęstszym wariantem tej choroby. Na uwagę zasługuje fakt, że o ile bezpostaciowe depozyty LCDD są tworzone częściej przez łańcuchy typu kappa, to uporządkowane, wiążące czerwień Kongo i fluoryzujące w świetle spolaryzowanym złogi amyloidowe tworzą trzy razy częściej łańcuchy typu lambda. Zlokalizowane złogi amyloidowe tworzą się nie tylko w nerkach, lecz także w innych narządach. Poza nerkami depozyty amyloidowe formowane są najczęściej w wątrobie, sercu, układzie pokarmowym, obszarach obwodowego systemu nerwowego, kanale nadgarstka. W amyloidozie układowej złogi występują w wielu narządach równocześnie. Uszkodzenia narządowe powstające w wyniku formowania się depozytów białkowych wtórnie wpływają na skład białek osocza i moczu. Nadmiarowe wysycenie zdolności absorpcyjnej cewek kanalików nerkowych i późniejsza ich martwica powodują, że w moczu pojawiają się znaczące ilości wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin, inne białka drobnocząsteczkowe i niewielkie ilości albuminy. Ten typ białkomoczu nazywany jest białkomoczem cewkowym nadmiarowym (*overflow proteinuria*). Upośledzenie struktur cewek nerkowych nie powoduje zmian w składzie białek osocza. Uszkodzenie struktury kłębuszka nerkowego powoduje, że do moczu zaczynają się przedostawać białka o coraz większej masie cząsteczkowej. W moczu zaobserwować możemy albuminurię o różnym nasileniu. Ten typ białkomoczu nazywamy białkomoczem selektywnym. Przy dalszym, często nieodwracalnym uszkodzeniu kłębuszków w moczu pojawiają się białka o większej niż albumina (64 kDa) czy transferyna (74 kDa) masie cząsteczkowej. Stwierdzenie w moczu obecności immunoglobulin o masie cząsteczkowej 140 kDa jest charakterystyczne dla białkomoczu nieselektywnego. U pacjentów z uszkodzonymi przez depozyty białkowe (związane z występowaniem gammapatii monoklonalnej) strukturami kłębuszków z czasem rozwija się

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 62

zespół nefrotyczny, charakteryzujący się znaczną utratą albuminy i innych białek osocza. Niemała grupa pacjentów trafiających na leczenie na oddziały hematologiczne pierwotnie hospitalizowana była na oddziałach nefrologicznych, ponieważ rozpoznanie objawów niewydolności nerek, w tym zespołu nefrotycznego, poprzedziło rozpoznanie przyczyny pierwotnej – nowotworowego rozrostu plazmocytów. Dotyczy to przede wszystkim choroby łańcuchów lekkich, w której w początkowym etapie za pomocą rutynowych testów diagnostycznych nie obserwuje się zmian w składzie białek surowicy (prawidłowy poziom białka całkowitego, brak strefy białka monoklonalnego w elektroforezie). Początkowe etapy choroby łańcuchów lekkich są również trudne do uchwycenia, dlatego że mimo obecności wolnych łańcuchów lekkich w moczu stosowane powszechnie w badaniach przesiewowych testy paskowe dają ujemny wynik w polu określającym poziom białka (testy te dają zabarwienie obszaru reakcyjnego w wyniku połączenia błękitu bromofenolowego z albuminą). Zdrowa nerka przepuszcza do moczu obdarzone niską masą cząsteczkową łańcuchy lekkie immunoglobulin, natomiast w przypadku nadmiarowego białkomoczu cewkowego poziom albuminy w moczu jest zbyt niski, aby wywołać reakcję barwną. Gdy złogi amyloidowe lokalizują się w wątrobie – narządzie produkującym większość białek osocza – poziom albuminy i innych białek (poza strefą białka monoklonalnego) jest wyraźnie obniżony. Podobny obraz białkowy możemy zaobserwować w schyłkowych stadiach choroby, kiedy w wyniku skrajnego wyniszczenia organizmu poziom wszystkich białek osocza (poza strefą białka monoklonalnego) jest wyraźnie niski. Podobnie jak w poprzedniej sytuacji mamy do czynienia z charakterystyczną, pozornie paradoksalną sytuacją: wysokie stężenie białka monoklonalnego – rzędu 50 g/l, niskie stężenie białek osocza (w tym albumin), a co za tym idzie – prawidłowe stężenie białka całkowitego.

NARZĘDZIA DIAGNOSTYCZNE

Metody chemiczne i immunochemiczne

W diagnostyce zaburzeń białkowych (poza wysokim opadem i rulonizacją krwinek w obrazie mikroskopowym, które – choć związane z obecnością białka monoklonalnego – nie są testami opisującymi skład białek) pierwszym powszechnie dostępnym testem jest stężenie białka całkowitego. Chociaż test ten odznacza się małą czułością, jeśli chodzi o wykrywanie białka monoklonalnego – zwłaszcza w początkowym i terminalnym okresie choroby – to jest stosunkowo specyficzny. Wysokie stężenie poziomu białka całkowitego – powyżej 100 g/l – jest sygnałem ostrzegawczym i powinno być zdiagnozowane. Przyczyną wysokiego poziomu białka całkowitego może być hipergammaglobulinemia poliklonalna towarzysząca chorobie autoimmunologicznej (zapalenie wątroby), infekcje bakteryjne, wirusowe lub hipergammaglobulinemia monoklonalna związana z rozrostem komórek układu krwiotwórczego. Różnicową diagnostykę hipergammaglobulinemii można przeprowadzić, określając metodami immunochemicznymi poziomy immunoglobulin trzech podstawowych klas: IgG, IgA, IgM, oraz oznaczając wirtualne stężenia związanych z immunoglobulinami łańcuchów lekkich kappa i lambda i wyliczając następnie ich stosunek. Jeżeli u pacjenta stwierdza się podwyższone

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 63

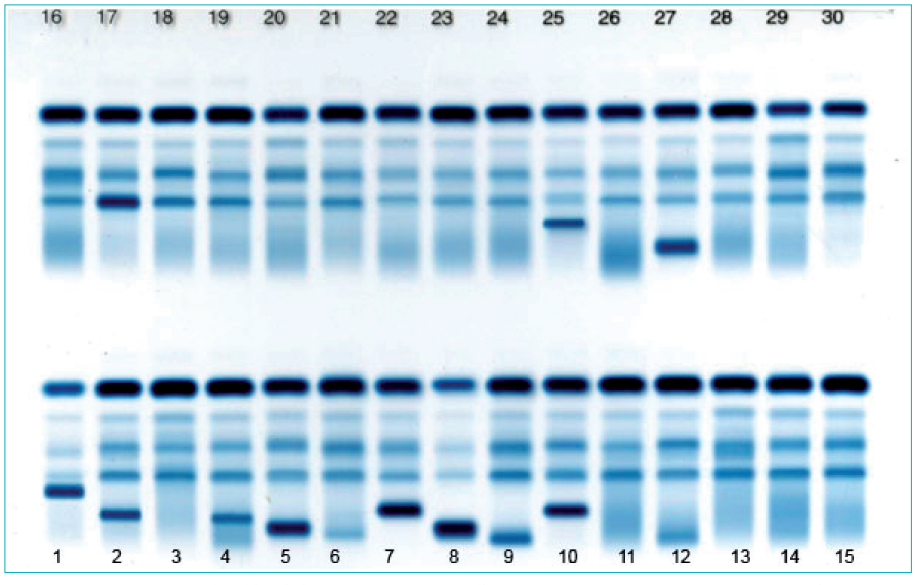
wartości immunoglobulin wszystkich trzech klas, a stosunek stężeń łańcuchów kappa/lambda leży w zakresie referencyjnym (1,35–2,65), to wynik taki świadczy o hipergammaglobulinemii poliklonalnej. Gdy natomiast otrzymamy podwyższenie poziomu tylko jednej z klas immunoglobulin, a stosunek κ/λ jest zbyt wysoki lub zbyt niski, to prawdopodobną przyczyną hipergammaglobulinemi jest obecność białka monoklonalnego. Opisana wyżej metoda immunochemicznych oznaczeń ilościowych, mimo że droższa niż elektroforeza, jest szczególnie użyteczna, gdy immunoglobulina monoklonalna należy do klasy IgA. Immunoglobuliny tej klasy w rozdziale elektroforetycznym lokują się w wąskiej ostrej frakcji β-globulin i mogą być przeoczone przy interpretacji wyniku elektroforezy. W swojej praktyce laboratoryjnej autor oznacza również metodami immunochemicznymi ilościowo łańcuchy lekkie w moczu. Ponieważ w moczu nie ma zwykle kompletnych cząsteczek immunoglobulin, wynik oznaczania łańcuchów określa ilość wolnych łańcuchów. Ich stosunek pozwala odpowiedzieć na pytanie, czy obecna w moczu strefa wolnych łańcuchów ma charakter poliklonalny czy monoklonalny. Ilościowe określenie stężenia wolnych łańcuchów potrzebne jest też jako jedno z kryteriów odpowiedzi na leczenie.

Metody elektroforetyczne

Metody elektroforetyczne, w których białka rozdzielają się na frakcje w wyniku wędrówki w polu elektrycznym, stanowią jedno z podstawowych narzędzi wykrywania i monitorowania gammapatii monoklonalnej. Podstawowa technika, typowa elektroforeza prowadzona na podłożach agarozowych lub z octanu celulozy i dzieląca białka surowicy na pięć podstawowych frakcji: albuminy, alfa-1, alfa-2, beta i gammaglobuliny, pozwala na wykrycie nawet słabych stref białka monoklonalnego – jeżeli znajdują się w typowej lokalizacji obszaru gammaglobulin. Mimo że klasyczną elektroforezą stwierdza się obecność monoklonalnej frakcji białkowej u ok. 80% pacjentów ze szpiczakiem, w przypadku gdy słaba strefa białka monoklonalnego zlokalizowana jest nietypowo, blisko frakcji beta, w obrębie beta lub nawet α_2-globulin, pomocna może się okazać elektroforeza o podwyższonej rozdzielczości. Zmieniony skład buforu, obecność jonów wapnia powoduje, że białka surowicy dzielą się na kilkanaście frakcji, z których niektóre reprezentują poszczególne białka osocza. Rozdziały na podłożach o podwyższonej rozdzielczości (HRE, *high resolution electrophoresis*) są rekomendowane do wykrywania, monitorowania i ilościowego określania stężenia białka monoklonalnego. Niestety ze względów ekonomiczno-organizacyjnych ten typ podłoży jest rzadko stosowany w rutynowych laboratoriach diagnostycznych. Rozwijająca się w ostatnich kilkunastu latach szybka i wydajna technologia elektroforezy kapilarnej jest mniej czuła, jeśli chodzi o możliwości wykrywania słabych stref białka monoklonalnego. Rozdział elektroforetyczny jest jedyną jak dotąd techniką pozwalającą na określenie ilości białka monoklonalnego. Przy odpowiednim ustawieniu frakcji na rozdziale densytometrycznym możliwe jest oddzielenie immunoglobuliny monoklonalnej od poliklonalnego tła decydującego o odporności.

Najczulszą (choć stosunkowo drogą i pracochłonną) metodą wykrywania białka monoklonalnego jest immunofiksacja. Metoda ta polega na sześciokrotnym równoległym rozdziale elektroforetycznym tej samej próbki surowicy, a następnie selektywnym utrwaleniu (za pomocą odpowiednich przeciwciał) wszystkich białek surowicy, immunoglobulin klasy IgG, IgA, IgM oraz łańcuchów kappa i lambda. Będąca połączeniem metod

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 64



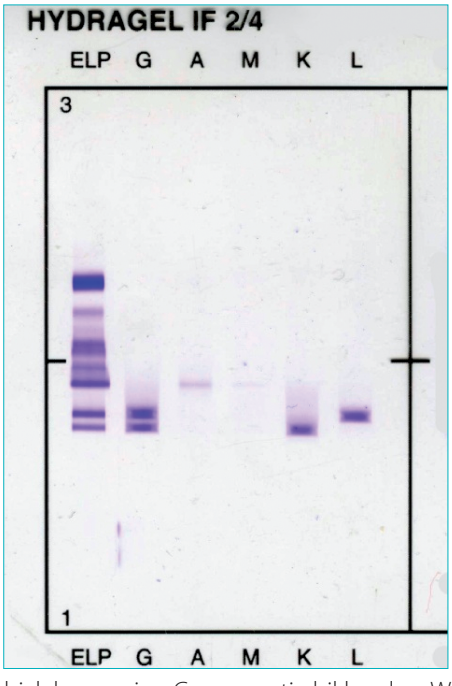
Ryc. 4.2. Rutynowy rozdział białek surowicy na podłożu agarozowym. Zwraca uwagę liczna grupa rozdziałów z wyraźną strefą białka monoklonalnego o różnej lokalizacji i intensywności. Na rozdziale nr 17 strefa białka monoklonalnego zlokalizowana jest we frakcji β-globulin. W dolnym rzędzie na rozdziałach nr 1 i 8 można zauważyć obok intensywnych stref białka monoklonalnego wyraźne spadki albuminy

immunologicznych i elektroforetycznych immunofiksacja jest najczulszym testem służącym do wykrywania gammapatii monoklonalnych. Gotowe zestawy do immunofiksacji są produkowane przez wszystkie duże firmy wytwarzające materiały do elektroforezy. W systemie elektroforezy kapilarnej odpowiednikiem immunofiksacji jest immunosubstrakcja, w której potencjalna strefa białka monoklonalnego jest wiązana na wstępnym etapie przygotowania próbki. W kolejnych rozdziałach elektroforetycznych szukamy więc obrazów odpowiadających zatrzymaniu (zniknięciu) frakcji białkowej. Należy podkreślić, że elektroforeza i immunofiksacja białek surowicy są testami, które mogą służyć dwóm różnym celom: wykrywaniu gammapatii monoklonalnej albo monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, w którym jednym z kryteriów jest:

- brak obecności białka monoklonalnego – elektroforeza i immunofiksacja,
- bardzo słaba strefa białka monoklonalnego w elektroforezie, pozytywny wynik immunofiksacji,
- stosunkowo niewielki spadek białka M w elektroforezie (rzędu 50%).

Szczególnych trudności diagnostycznych nastręcza poprawna diagnostyka hipergammaglobulinemii poliklonalnej towarzyszącej chorobom wątroby. Uszkadzający komórki wątroby czynnik pierwotny (alkohol, inne czynniki toksyczne, zakażenie wirusowe) powoduje, że uwolnione z komórek wątrobowych białka są rozpoznawane przez układ immunologiczny jako obce antygeny. Odpowiedź immunologiczna jest tak silna, że w rozdziale elektroforetycznym białek otrzymujemy charakterystyczny obraz, w którym intensywna strefa immunoglobulin strefy gamma łączy się ze strefą beta (mostek gamma-beta). Równocześnie niektóre białka (czasem posiadające aktywność enzyma-

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 65



Ryc. 4.3. Immunofiksacja białek surowicy. Gammapatia biklonalna. Widoczna podwójna strefa białka monoklonalnego klasy IgG z łańcuchami typu kappa i typu lambda

tyczną) pochodzące z uszkodzonych komórek wątroby tak silnie stymulują układ immunologiczny, że w obszarze gamma obserwujemy występowanie jednego lub czasem kilku wyraźnych prążków białkowych. Prążki te, nierzadko klasy IgM, są wynikiem klonalnej odpowiedzi układu immunologicznego na określony antygen. Klonalność tych prążków potwierdzić czasem można metodą immunofiksacji. Towarzysząca schorzeniom wątroby hipergammaglobulinemia daje niekiedy objawy krioglobulinemii. Interpretacja tego typu rozdziałów wymaga od pracowników laboratorium doświadczenia.

Elektroforeza białek moczu

Elektroforeza białek moczu występuje w dwóch podstawowych wariantach: SDS elektroforeza oraz elektroforeza na podłożach agarozowych lub octanie celulozy z wykorzystaniem wybranych przeciwciał (odpowiednik immunofiksacji). Możliwe do zastosowania przeciwciała to albumina, łańcuchy kappa, lambda, immunoglobuliny, białka drobnocząsteczkowe białkomoczu cewkowego i inne. Istnieją też systemy analizy białek moczu pracujące na platformie elektroforezy kapilarnej.

Metodą referencyjną do analizy białek moczu jest SDS elektroforeza. W technice tej w pierwszym etapie analizowane białka opłaszczane są detergentem anionowym (siarczanem dodecylu – *Sodium Dodecyl Sulphate*) w stałym stosunku wagowym białko-detergent. Po przyłożeniu pola elektrycznego białka migrują w usieciowanej strukturze żelu poliakryloamidowego stanowiącego podłoże z szybkością odwrotnie proporcjonalną do logarytmu masy cząsteczkowej. Po wybarwieniu żelu dostajemy pełną infor-

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 66

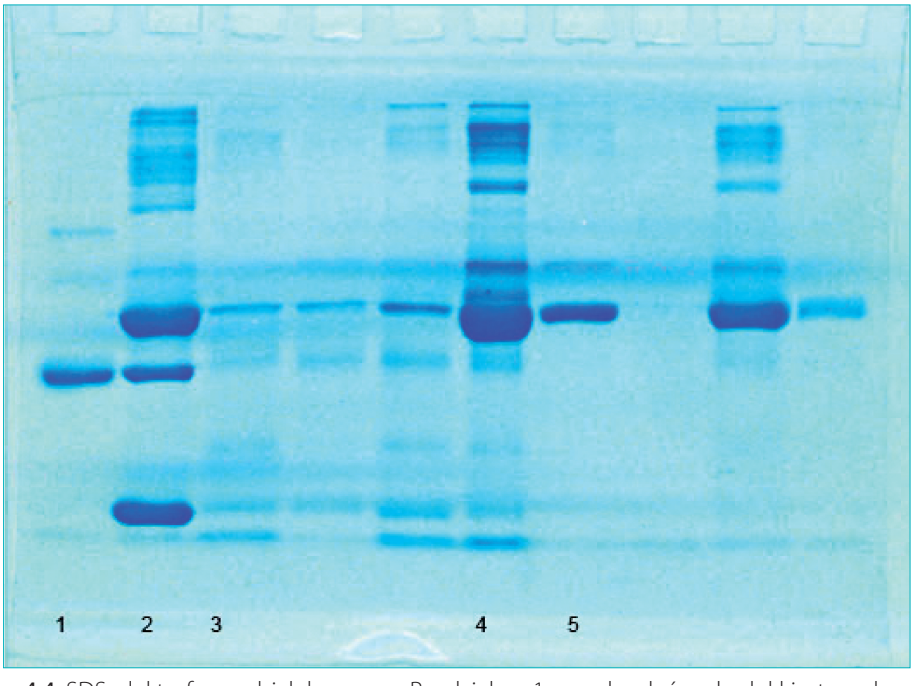
mację o profilu białkowym moczu. Potrafimy wykryć obecność wolnych łańcuchów typu kappa lub lambda, ewentualnie innych białek drobnocząsteczkowych (białkomocz cewkowy), albuminy i transferyny (selektywny białkomocz kłębuszkowy) lub pojawienie się strefy immunoglobulin (nieselektywny białkomocz kłębkowy). Należy też pamiętać, że jednym z kryteriów całkowitej remisji choroby jest brak obecności białka monoklonalnego w surowicy i w moczu stwierdzony metodą immunofiksacji.

Wobec wprowadzenia nowych technologii wspierających diagnostykę gammapatii monoklonalnych (wolne łańcuchy lekkie sFLCs) coraz częściej pojawia się pytanie o sens wykonywania rozdziałów elektroforetycznych białek moczu. Faktycznie, mimo że duże firmy produkujące odczynniki dostarczają gotowe zestawy, elektroforeza białek moczu jest pracochłonna i kosztowna. Podnoszony jest również fakt, że kombinacja immunofiksacji i sFLCs pozwala na wychwycenie niemal wszystkich przypadków gammapatii monoklonalnych na podstawie analizy składu białek surowicy. Argumentuje się też, że próbka moczu jest trudno dostępna w laboratorium. Wszystkie te argumenty (poza dostępnością próbki moczu) są oczywiście prawdziwe. Analiza próbki moczu metodą elektroforetyczną często nie wnosi nowych informacji do przeprowadzonego w surowicy zestawu oznaczeń – elektroforeza, immunofiksacja, sFLCs. Zdaniem autora nie wnosi, gdy zadaniem diagnostycznym jest stwierdzenie występowania gammapatii monoklonalnej. Dokładna analiza jednej z fundamentalnych prac przeglądowych związanych z diagnostyką szpiczaka [Kyle i wsp. 2003], podsumowującej wyniki badań ponad tysiąca pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem, wskazuje, że ponad połowa pacjentów miała parametry biochemiczne świadczące o upośledzeniu funkcji nerki (podwyższony poziom kreatyniny). Wśród czynników prognostycznych wiele dotyczy bezpośrednio funkcjonowania nerki: kreatynina surowicy, albumina surowicy, białkomocz, obecność wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu. Niewydolność funkcji nerki stanowi bezpośrednią przyczynę aż 25% zgonów chorych, u których rozpoznano szpiczaka. Tak więc chociaż po zastosowaniu nowocześniejszych metod diagnostycznych elektroforeza białek moczu nie podnosi czułości rozpoznania gammapatii monoklonalnej, to jest najlepszym narzędziem pozwalającym łatwo i szybko określić profil białek moczu i ocenić wskaźniki funkcjonowania nerki, a więc jeden z podstawowych parametrów prognostycznych.

Wolne łańcuchy lekkie (sFLCs, Freelite)

W ostatnich latach w diagnostyce gammapatii monoklonalnych coraz większą popularność zdobywa oznaczanie wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin (sFLCs) [Hutchison i wsp. 2009]. Przeciwciała użyte w teście rozpoznają determinanty antygenowe łańcuchów lekkich, które w kompletnej cząsteczce immunoglobuliny są zasłonięte, ponieważ przylegają do łańcucha ciężkiego. Okres półtrwania wolnych łańcuchów w osoczu wynosi dla łańcuchów kappa 2–4 godziny, dla łańcuchów lambda 3–6 godzin, jest więc kilkaset razy krótszy niż okres półtrwania kompletnej cząsteczki immunoglobuliny klasy IgG (21 dni). Stężenie wolnych łańcuchów w surowicy jest więc miarą intensywności syntezy immunoglobulin przez plazmocyty ujętą w „czasie rzeczywistym". Istnieją liczne doniesienia, że poziom sFLCs umożliwia znacznie szybszą ocenę efektów chemioterapii w leczeniu szpiczaka i wyboru alternatywnej metody leczenia w przypadku, gdy zastosowana procedura lecznicza nie przynosi oczekiwanych skutków. Poziom sFLCs dobrze koreluje z oceną postępu choroby na podstawie obserwacji ko-

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 67



Ryc. 4.4. SDS elektroforeza białek moczu: Rozdział nr 1 – wolne łańcuchy lekkie typu kappa (dimer). Rozdział nr 2 – wolne łańcuchy typu kappa; monomer – najniższa frakcja, wyżej dimer i wyraźna strefa albuminy świadcząca u uszkodzeniu kłębuszka nerkowego. Rozdział nr 4 – białkomocz nieselektywny; intensywna strefa albuminy oraz immunoglobuliny widoczne w górnej części żelu. Rozdział nr 5 – białkomocz kłębuszkowy selektywny; widoczna wyraźna strefa albuminy i powyżej słabsza strefa transferyny

mórek szpiku, natomiast korelacja między stężeniem sFLCs i poziomem białka monoklonalnego (kompletnej cząsteczki immunoglobuliny) jest słaba. Badanie sFLCs pozwala na wykrycie przypadków szpiczaka niewydzielającego, w którym nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w surowicy i łańcuchów lekkich w moczu za pomocą elektroforezy, a nawet immunofiksacji. Stężenie sFLCs jest też dobrym markerem syntezy łańcuchów i umożliwia prognozę uszkodzeń nerki i innych narządów w wyniku tworzenia złogów amyloidowych. Materiałem do badania sFLCs jest surowica. Według najnowszych zaleceń sFLCs powinno być użyteczne do monitorowania procesu leczenia w sytuacjach, kiedy nie ma innych wyraźnie mierzalnych objawów choroby (poziom białka monoklonalnego mniejszy niż 10 g/l lub wydalanie łańcuchów lekkich z moczem mniejsze niż 200 mg/24 godz.). Poziom wyjściowy sFLCs powinien być wyższy niż 100 mg/l i stosunek κ/λ powinien leżeć poza zakresem wartości referencyjnych. Sensowne wydaje się również obliczenie różnicy pomiędzy stężeniem łańcuchów o typie odpowiadającym białku monoklonalnemu a stężeniem łańcuchów niepowiązanych z proliferacją nowotworową. Mimo że metoda *Freelite* jest na wczesnym etapie rozwoju i wiele ośrodków sygnalizuje fakt, że część wyników oznaczania sFLCs jest niespójna z innymi badaniami (elektroforeza, stężenie FLCs wyższe niż całkowite stężenie łańcuchów lekkich), doświadczenia zespołu laboratorium, w którym pracuje

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 68

autor, potwierdzają użyteczność sFLCs w wykrywaniu gammapatii monoklonalnych i monitorowaniu leczenia [Bradwell 2008, Snozek 2008].

Łańcuchy ciężkie immunoglobulin (sHLCs, Hevylite)

Ostatnio firma Binding Site, producent testu Freelite, wprowadza na rynek test służący do oznaczania łańcuchów ciężkich. Zestaw pozwala na ilościowe oznaczenie wirtualnego stężenia (związanych z kompletną cząsteczką immunoglobuliny) łańcuchów ciężkich. Metoda pozwala na ilościowe oznaczenie łańcuchów ciężkich trzech klas: IgG, IgA, IgM, wiążących się z łańcuchami typu kappa oraz lambda (w sumie sześć oznaczeń). Wprowadzany test ma cechować się większą czułością niż elektroforeza i immunofiksacja. Pozwala również na ocenę wybiórczej selektywności wybranej metody leczenia wobec komórek nowotworowych w stosunku do prawidłowych [Bradwell 2008].

Wśród parametrów związanych z prognozowaniem przebiegu szpiczaka oznaczana jest albumina. Jej niskie stężenie < 35 g/l (powodowane upośledzeniem funkcji nerki lub wyniszczeniem) jest złym parametrem rokowniczym. Obniżone stężenie albuminy nie wiąże się bezpośrednio z chorobą rozrostową komórek układu krwiotwórczego, odzwierciedla natomiast czynniki kliniczne związane z rozwojem choroby.

Kolejnym białkiem osocza oznaczanym w celu określenia rokowań dla pacjenta jest β_2-mikroglobulina. Białko o niewielkiej masie cząsteczkowej (11,8 kDa) jest markerem korelującym z masą nowotworu. Podwyższony poziom β_2-mikroglobuliny (> 35 mg/l) może być też spowodowany upośledzeniem zdolności filtracyjnej nerki (koreluje z ilością wydalanych z moczem łańcuchów lekkich). β_2-mikroglobulina jest jednym z najcenniejszych markerów prognostycznych w diagnostyce szpiczaka mnogiego [Kyle 2009, Bataille 1983, Mihou 2007].

Należy podkreślić, że wciąż trwają poszukiwania nowych białkowych wskaźników, mogących mieć zastosowanie w diagnostyce i leczeniu szpiczaka (ferrytyna, białko C-reaktywne). Należy oczekiwać, że dalszy rozwój technologii analizy białek i postępy w standaryzacji metod proteomicznych wniosą znaczący wkład w poznanie tej zagadkowej i bardzo zróżnicowanej choroby.

Podsumowanie

Szpiczak mnogi jest chorobą bardzo różnorodną, w której dochodzi do spektakularnych zmian w składzie białek krwi i moczu. Zmiany te wynikają zarówno z istnienia samej choroby (białko monoklonalne), jak i wtórnych uszkodzeń narządowych. Zmiany w składzie białek surowicy i moczu są wykorzystywane do wykrycia nowotworu, ustalenia rokowania, a także do monitorowania procesu leczenia. Prace hematologów i diagnostów laboratoryjnych są rozwijane w kierunku opracowania zestandaryzowanych kryteriów diagnostycznych, prognostycznych i oceny procesu leczenia. Jest to szczególnie istotne wobec istnienia równocześnie wielu metod diagnostycznych, algorytmów oceny zaawansowania choroby oraz wskaźników prognostycznych. Dzięki wysiłkom głównych centrów zajmujących się leczeniem szpiczaka do terapii wprowadzane są nowe leki, powstają nowoczesne metody diagnostyczne, a co najważniejsze – czas przeżycia chorych nieustannie się wydłuża.

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 69

Piśmiennictwo

Bataille R., Durie B.G., Grenier J. *Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging*. Br J Haematol 1983; 55 (3): 439–447.

Bradwell A.R. *Serum Free Light chain Analysis*. 5th ed. Bradwwell 2008.

Hutchison C.A., Basnayake K., Cockwell P. *Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease*. Nat Rev Nephrol 2009; 5 (11): 621–628.

Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–33.

Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia 2009; 23 (1): 3–9.

Mihou D., Katodritou E., Zervas K. *Multiple myeloma staging based on the combination of beta-2--microglobulin and albumin: the role of albumin in the model*. Hematology 2007; 12 (6): 527–531.

Snozek C.L., Katzmann J.A., Kyle R.A., Dispenzieri A., Larson D.R., Therneau T.M., Melton L.J. 3rd, Kumar S., Greipp P.R., Clark R.J., Rajkumar S.V. *Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system*. Leukemia 2008; 22 (10): 1933–1937.

The International Myeloma Working Group. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol 2003; 121: 749–757.

r4_:Layout 1 2010-07-12 11:11 Strona 70

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 71

5

Krzysztof Suchnicki

Zmiany immunologiczne oraz zaburzenia odporności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Immunological aspects of multiple myeloma

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 72

Streszczenie

Patomechanizm rozrostu nowotworowego komórek plazmatycznych prowadzący do gammapatii monoklonalnej i rozwoju szpiczaka pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniony, ale nowe badania laboratoryjne i kliniczne rzucają coraz więcej światła nie tylko na sam proces nowotworowy, ale i na współistniejące z nim zaburzenia immunologiczne, prowadzące głównie do osłabienia odporności – co u pacjentów dotkniętych tą chorobą istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji (około połowa zgonów we wczesnym okresie choroby jest spowodowana infekcjami, a nie procesem nowotworowym) oraz upośledza nadzór immunologiczny nad komórkami nowotworowymi i ułatwia rozwój choroby. Badanie tego zagadnienia niesie nadzieje na zrozumienie mechanizmów rządzących ogólnie rozwojem nowotworów. Autor przedstawia aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów i wzajemnych powiązań elementów układu immunologicznego (komórek, cytokin) i komórek szpiczaka, prowadzących do upośledzenia odporności i podtrzymania procesu rozrostowego, oraz możliwości interwencji terapeutycznej za pomocą leków immunomodulujących i profilaktyki infekcji.

Słowa kluczowe: układ immunologiczny, limfocyty T, Treg, Th1, Th2, limfocyty B, komórki plazmatyczne, komórki NK, NKT, komórki dendrytyczne, cytokiny, IL-6, IL-10, TGF-beta, SDF-1, CXCR4, MICA, COX-2, gammapatia, leki immunomodulujące, immunizacja.

Abstract

Patomechanism of neoplastic proliferation of plasma cells leading to monoclonal gammopathy and myeloma is not yet clear, still the results of ongoing studies bring us closer to understanding not only the process of carcinogenesis but also the disturbances affecting the immune system leading mostly to immune deficiency which increases the risk of infection (half of early deaths in patients with myeloma is caused by infections but not cancer) and at the same time suppress the immune surveillance of cancer cells which facilitates the progress of the disease. The author describes current knowledge regarding mechanisms and connections of the elements of immune system and myeloma cells which lead to immune depression and development of neoplasm. There is also information on therapeutic possibilities with the use of IMiDs (immune modulating drugs) and infection prophylaxis.

Key words: immune system, immune cells, cytokines, interleukins, lymphocyte T, Treg, Th1, Th2, NK, NKT, lymphocyte B, plasma cell, dendritic cells, TGF-beta, SDF-1, CXCR4, MICA, COX-2, gammopathy, IMiDs, immunization.

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 73

WSTĘP

Układ immunologiczny (odporności) jest złożonym systemem ochraniającym swego nosiciela przed zagrożeniami wewnętrznymi i zewnętrznymi, jednocześnie wykazującym tolerancję dla elementów bezpiecznych i potrzebnych. Zbudowany jest z: (1) narządów (takich jak szpik kostny i węzły chłonne, ale i błony śluzowe czy skóra), (2) komórek (limfocyty T i ich podtypy, limfocyty B, komórki prezentujące antygen czy komórki NK, a także komórki linii mieloidalnej), (3) białek i czynników rozpuszczalnych (immunoglobuliny, cytokiny, dopełniacz) oraz (4) antygenów zgodności tkankowej (HLA-MHC).

Układ odporności ma za zadanie rozpoznawać cząsteczki (antygeny) obecne w środowisku (zarówno pochodzenia obcego, jak i własnego) i generować odpowiedź immunologiczną w formie ataku (na antygeny będące zagrożeniem lub obce) lub tolerancji. Sposób działania można podzielić na dwa zasadnicze rodzaje: (1) wrodzony (nieswoisty), będący pierwszą linią obrony, posługujący się receptorami PRR (*pattern recognition receptors*) w oparciu o zaprogramowane ewolucyjnie i genetycznie reakcje na niezmienne wzory antygenowe, i (2) swoisty (adaptacyjny), bazujący na olbrzymiej różnorodności i zmienności receptorów (cząsteczek obecnych na komórkach immunoglobulin), zdolnych do zaadaptowania się do właściwie każdego antygenu, jaki teoretycznie mógłby się pojawić, oraz posiadający pamięć (immunologiczną). Mechanizm działania bazuje na dwóch głównych rodzajach elementów: (1) immunoglobulinach – przeciwciałach (układ humoralny związany z limfocytami B) oraz (2) komórkach pełniących różne funkcje, począwszy od fagocytozy i destrukcji przez pomoc na indukcji tolerancji skończywszy.

Najważniejszym zadaniem układu odporności jest walka z mikroorganizmami, takimi jak bakterie czy wirusy – stąd też zaburzenia immunologiczne objawiają się głównie niedoborem odporności i infekcjami, ale ponieważ układ immunologiczny sprawuje także kontrolę nad organizmem swojego gospodarza – prowadząc m.in. nadzór przeciwnowotworowy – upośledzenie tych funkcji sprzyja karcynogenezie. Zaburzenia układu immunologicznego potrafią także doprowadzić do tego, że obraca się on przeciwko własnemu organizmowi, czego efektem są choroby autoimmunologiczne (autoagresja).

Szpiczak mnogi (MM, *multiple myeloma*, *plasma cells myeloma*, *plasmacytoma*) jest chorobą nowotworową układu immunologicznego – monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, które są ostatnim etapem dojrzewania i różnicowania się limfocytów B.

Limfocyty B/plazmocyty to jedyne komórki zdolne do produkcji immunoglobulin, cząsteczek białkowych, które – gdy posiądą zdolność do swoistego łączenia się z antygenami – stają się przeciwciałami. Fizjologicznie funkcjonuje wiele klonów limfocytów B/komórek plazmatycznych, a immunoglobuliny (przeciwciała) przez nie produkowane mają charakter poliklonalny; szpiczak cechuje się obecnością dużych ilości immunoglobulin monoklonalnych (stan ten nosi miano gammapatii monoklonalnej), które dodatkowo nie mają prawidłowej budowy – są paraproteinami [Abbas 2008, Katzmann 2003].

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 74

W efekcie dochodzi do powstania nadmiaru zarówno komórek (plazmocytów), będącego ekwiwalentem guza nowotworowego, jak i wytwarzanych przez nie białek (immunoglobulin monoklonalnych – paraprotein) oraz cytokin wpływających na inne komórki. Skutkiem tego są: destrukcja struktur (kości), nacieki i wypieranie innych linii komórkowych, wyniszczenie, obecność w krążeniu dużych ilości wadliwego białka (paraproteiny) powodująca zaburzenia przepływu cieczy (krwi), oraz szereg zaburzeń funkcji i dysregulacji układu immunologicznego prowadzących do niedoborów i/lub reakcji o charakterze autoimmunologicznym.

PATOMECHANIZM

Szpiczak, podobnie jak większość chorób nowotworowych, jest zapewne efektem złożenia się kilku czynników [Kristinsson i wsp. 2009], wśród których obok mutacji genetycznych i upośledzenia nadzoru immunologicznego (nad komórkami o cechach nowotworowych) może grać rolę występowanie długotrwałej aktywacji antygenowej w formie ekspozycji na czynniki infekcyjne i/lub zapalne/autoimmunologiczne [Goldin i wsp. 2009, Martin i wsp. 2009, Kristinsson i wsp. 2009], prowadzące do stymulacji pojedynczych klonów (produkujących immunoglobuliny) i następnie propagacji rozrostu, którego pierwszym etapem (przedszpiczakowym) może być gammapatia monoklonalna. Bohnhorst i wsp. dowiedli, że komórki szpiczaka posiadają liczne receptory typu PRR-TLRs (*toll like receptors*) rozpoznające PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*, wzorce molekularne związane z patogenami) [Bohnhorst i wsp. 2006]. Aktywacja TLR-7 i TLR-9 przez PAMP prowadzi do nowotworowego wzrostu plazmocytów i stymuluje produkcję IL-6.

Istnieją także doniesienia opisujące istotny wzrost częstości występowania chorób infekcyjnych (np. zapaleń płuc) w okresie kilku lat poprzedzających pojawienie się jawnego szpiczaka [Landgren 2006], co może jednak być symptomem postępującej niedomogi odporności dającej nie tylko infekcje, ale i wymknięcie się komórek nowotworowych spod nadzoru.

NIEDOBÓR ODPORNOŚCI – INFEKCJE I PROFILAKTYKA

Klinicznie zaburzenia immunologiczne u pacjentów ze szpiczakiem objawiają się m.in. zwiększoną zapadalnością na infekcje.

Narządy najczęściej objęte procesami infekcyjnymi to płuca i układ moczowy.

Ryzyko infekcji jest najwyższe w ciągu trzech miesięcy od pierwszych objawów, kiedy to 45% zgonów pacjentów z szpiczakiem można przypisać czynnikom infekcyjnym. Ryzyko zmniejsza się w miarę dobrej odpowiedzi terapeutycznej. We wczesnym okresie choroby oraz w sytuacji stabilizacji (*plateau*) najczęstsze patogeny to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* oraz *Klebsiella*. Częstość występowania infekcji podczas aktywnej choroby jest czterokrotnie większa

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 75

niż w fazie *plateau* [Spickett i wsp. 2006, Pratt i wsp. 2007]. W okresie przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się redukcje liczby komórek T (CD4+, CD4+/45RO+, CD3+/HLA-DR+, CD8+), B (CD19+), NK oraz miana immunoglobulin innych niż monoklonalne paraproteiny. Leczenie (chemioterapia) daje dalsze obniżenie tych parametrów; zastosowanie wysokodozowanej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznym powoduje dalsze pogłębienie immunosupresji – powrót do wartości fizjologicznych komórek CD8+, NK, CD19+ może trwać odpowiednio 60, 90 i 360 dni, liczba CD4+ może pozostawać poniżej normy nawet przez 2 lata. Jakkolwiek u pacjentów, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, upośledzeniu ulega najbardziej układ humoralny, w dalszym przebiegu, w stanie głębokiej niedomogi i immunosupresji ryzyko infekcji obejmuje także *Pneumocystis* (*carinii*) *jiroveci*, *Aspergillus*, *Fusarium* oraz wirusy, takie jak CMV (cytomegalia) i VZV (*Varicella zoster*) – natężenie infekcji koreluje najbardziej z niedoborem CD4 [Schütt i wsp. 2006].

Obniżone miana przeciwciał przeciwko *Escherichia coli* i *Streptococcus pneumoniae*, niskie stężenie IgG i IgG2 oraz IgA i płeć męska zwiększają ryzyko infekcji septycznych wywołanych tymi patogenami.

Profilaktyka przeciwinfekcyjna z zastosowaniem leków takich jak kotrimoksazol (biseptol) wydaje się słuszna. Choć nie ma jednoznacznych danych wskazujących, że bardziej intensywne postępowanie przynosi zdecydowanie lepsze efekty, sugeruje się także stosowanie takich leków, jak cyprofloksacyna, acyklowir, itrakonazol.

Profilaktyka przeciwinfekcyjna za pomocą immunizacji czynnej (szczepienia) jest zalecana, choć jej efektywność jest niska i różna w zależności od stosowanego antygenu [Robertson 2000]. Odpowiedź na szczepionki typu Pneumovax (*Streptococcus pneumoniae*) jest zaledwie zadawalająca u nie więcej niż 40% pacjentów; szczepienia przeciwko *Haemophilus influenzae* generują nieco lepszą odpowiedź (według niektórych autorów porównywalną z efektem szczepień w populacji osób zdrowych, jednak nie jest jasne, czy badania uwzględniają szczepionki koniugowane – o wyższej immunogenności); wyniki badań nad efektywnością profilaktyki przeciwwirusowej (na podstawie szczepień przeciw grypie) nie przyniosły jednoznacznych wyników, ale uważa się, że są one generalnie mało skuteczne (efekt zadowalający u zaledwie 20% zaszczepionych).

Niezależnie od tych wyników profilaktyka immunizacyjna skierowana przeciw bakteriom otoczkowym (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *Neisseria*) oraz chorobom wirusowym (HBV, HCV) jest rekomendowana [Robertson i wsp. 2000, Pratt i wsp. 2007].

Profilaktyka immunizacyjna typu biernego (podawanie preparatów immunoglobulin) może przynosić niewielkie pozytywne efekty i tylko u niektórych pacjentów w fazie dobrze kontrolowanej choroby (w fazie *plateau*).

SYMPTOMATOLOGIA ZWIĄZANA Z PATOLOGICZNYMI IMMUNOGLOBULINAMI (PARAPROTEINAMI)

Synteza łańcuchów ciężkich (dających nazwy cząsteczkom immunoglobulin: G, A, M, D, E) i łańcuchów lekkich (kappa, lambda – będących elementami strukturalnymi prawidłowych cząsteczek immunoglobulin) często nie jest zrównoważona i pełnym cząstecz-

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 76

kom paraprotein (szpiczakowej immunoglobuliny monoklonalnej, np. IgG) towarzyszy nadmiar łańcuchów lekkich (np. kappa) – łańcuchy lekkie przechodzą do moczu, lecz są neurotoksyczne; szpiczakowi typu IgD często towarzyszy niewydolność nerek.

Nadlepkość często towarzyszy szpiczakowi IgA i gammapatii IgM (paraproteina IgA ma tendencje do polimeryzacji i tworzenia dimerów/tetramerów; IgM występuje w formie pentamerów), a nie towarzyszy IgG i szpiczakowi wydzielającemu jedynie łańcuchy lekkie (nie ma zjawiska polimeryzacji). Łączenie się w kompleksy paraprotein (zwłaszcza IgM) z czynnikami krzepnięcia może prowadzić do zaburzeń układu krzepnięcia i krwawień.

Paraproteiny (immunoglobuliny szpiczakowe) mogą mieć właściwości charakterystyczne dla autoprzeciwciał i krioglobulin, powodując objawy typowe dla chorób autoimmunologicznych [Spickett i wsp. 2006].

ANALIZA ZABURZEŃ W ODNIESIENIU DO WŁAŚCIWOŚCI TERAPEUTYCZNYCH: IMIDS (IMMUNOMODULATORY DRUGS) – LEKÓW IMMUNOMODULUJĄCYCH

IMiDs (talidomid, lenalidomid) poprawiają odporność zarówno typu wrodzonego, jak i adaptacyjnego poprzez wpływ na komórki T, NK, NKT.

Zaburzenia komórek prezentujących antygen (DC – komórek dendrytycznych) upośledzają aktywację limfocytów T

Do prawidłowego działania limfocyty T potrzebują sygnału antygenowego aktywującego receptor TCR (*T Cell Receptor*) swoistego antygenu oraz sygnału dodatkowego pochodzącego z komórki prezentującej antygen. IMiDs aktywują limfocyty T stymulowane antygenem, uniezależniając je od konieczności otrzymania drugiego sygnału, co jest istotne zwłaszcza wobec braku prawidłowej funkcji komórek dendrytycznych (prezentujących antygen) u pacjentów ze szpiczakiem. Ekspresja cząsteczek kostymulujących na DC jest słaba u pacjentów z mało aktywną chorobą i całkowicie zanika u pacjentów z agresywnie postępującym szpiczakiem.

Równowaga Th1/Th2

Limfocyty Th1-T *helper* 1 biorą udział głównie w reakcjach zapalnych mediowanych przez komórki i są związane z interferonem gamma i IL-2; limfocyty Th2-T *helper* 2 biorą udział głównie w reakcjach humoralnych i alergicznych i są związane z IL-4, Il-5, Il-6, Il-10, Il-13.

Dodatkowo efektem działania IMiDs jest normalizacja stosunków wśród limfocytów Th1 *vs* Th2, które są zaburzone u pacjentów ze szpiczakiem. Istnieją sprzeczne doniesienia co do przewagi jednej z tych populacji: (1) stwierdzono, że komórki Th1

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 77

przeważają u pacjentów z nieaktywną chorobą, podczas gdy Th2 są charakterystyczne dla zaawansowanego, agresywnego szpiczaka; (2) doniesiono, że TGF-beta pochodzący z komórek szpiczaka hamuje proliferację w odpowiedzi na IL-2 i prowadzi do supresji Th1 (przewagi Th2); (3) Ogawara [Ogawara i wsp. 2005] nie znalazł różnic w ilości Th1 u pacjentów w każdym stadium szpiczaka w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast dowiódł, że Th2 są istotnie obniżone we wczesnym stadium (przed leczeniem) i w chorobie opornej [Ogawara i wsp. 2005].

Po zastosowaniu IMiDs obserwuje się wzrost produkcji cytokin typowych dla Th1 (IL-2, INF-gamma) i redukcję cytokin Th2 (IL-4, IL-10). W układzie eksperymentalnym stwierdzono wzrost odpowiedzi typu Th1 skierowanej przeciw wszczepionym komórkom nowotworowym. Mechanizm tego działania leków nie jest wyjaśniony, ale jego efektem jest wzrost produkcji IL-2, która z kolei indukuje limfoproliferacje, cytotoksyczność, produkcję INF-gamma, produkcję przeciwciał, stymuluje komórki NK – zwiększa potencjał przeciwinfekcyjny i przeciwnowotworowy. IMiDs wywierają działanie na limfocyty CD4+ i CD8+.

T-regulatorowe (CD4+CD25high+FOXP3+)

Jedną z postulowanych nieprawidłowości immunologicznych w szpiczaku jest nadmierne działanie komórek Treg, fizjologicznie hamujących atak immunologiczny i indukujących tolerancję. IMiDs (lenalidomid i pomalidomid, ale nie talidomid) hamują generowanie komórek Treg poprzez redukcję aktywności czynnika transkrypcyjnego FOXP3 – może to poprawiać funkcje nadzoru przeciwszpiczakowego.

Istnieją obserwacje wykazujące wzrost ilości komórek Treg u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie, co wydaje się sprzeczne z powyżej opisanym działaniem IMiDs. Wytłumaczeniem tego zjawiska może być rola aktywności i liczebności komórek Treg w mikrośrodowisku szpiczaka, a nie we krwi obwodowej (gdzie oznaczano Treg). Treg są ściągane do mikrośrodowiska szpiczaka m.in. z powodu zwiększonej ekspresji chemokin, a wśród nich SDF-1-alfa (*stromal-derived factor 1 alfa*). IMiDs (lenalidomid) redukuje ekspresję CXCR4 (która jest receptorem dla SDF-1-alfa na limfocytach), co może skutkować opuszczaniem mikrośrodowiska przez Treg (co z kolei zmniejsza presję protolerancyjną w pobliżu komórek nowotworowych) i przechodzeniem ich do krwi obwodowej.

Upośledzone funkcje komórek cytotoksycznych (NK, NKT)

IMiDs poprawiają funkcje komórek NK, NKT oraz limfocytów T gamma delta. NKT to komórki wykazujące ekspresję jednocześnie NK1.1/CD161 (markera komórek NK) i TCR alfa beta (receptora limfocytów T, który jednak w tych komórkach nie podlega procesom rearanżacji w odpowiedzi na bodziec antygenowy). NK niszczą komórki zmienione (np. nowotworowo), których nie potrafią rozpoznać limfocyty T, biorą udział w obronie przeciwwirusowej i prawdopodobnie w immunoregulacji (razem z komórkami dendrytycznymi). T gamma delta uczestniczą w cytotoksyczności przeciwinfekcyjnej i przeciwnowotworowej. Po aktywacji (lenalidomid) wzrasta produkcja IL-2, INF-gamma, zwiększają się właściwości cytotoksyczne, aktywują DC (komórki dendrytyczne prezentujące antygen). IMiDs stymulują proliferację NK (w układach dość-

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 78

wiadczalnych skutkujące niszczeniem linii nowotworowych/szpiczakowych w środowisku IL-2) oraz zwiększają (lenalidomid i pomalidomid, ale nie talidomid) ADCC (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*) i cytotoksyczność NK (istotna jest obecność IL-2 w środowisku); zwiększa się produkcja cytokin chemotaktycznych dla komórek dendrytycznych i T oraz produkcja GM-CSF [Gandhi i wsp. 2010].

Istotne dla proliferacji nowotworowej szpiczaka jest mikrośrodowisko BMSC (*bone marrow stromal cells*)

Zagnieżdżanie się komórek szpiczaka w szpiku jest mediowane za pomocą chemokiny SDF (*stroma-derived growth factor*) obecnej w BMSC i receptora dla SDF (CXCR4 na plazmocytach). W dalszych etapach uaktywniają się molekuły adhezyjne (VLA-4, LFA-1, VCAM-1, ICAM-1), co powoduje aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-kappaB o funkcji proliferacyjnej i antyapoptotycznej. Zwiększa się stężenie IL-6, VEGF, TGF-beta, insulin *like growth factor*, IL-10.

IMiDs wywierają wpływ przeciwzapalny, modulujący produkcję cytokin, zmniejszający ekspresję cząsteczek adhezyjnych i hamujący angiogenezę. Hamują TNF-alfa (i wtórne do tego ekspresje LFA-1, ICAM-1, VCAM-1, VLA-4). Talidomid ma silniejsze właściwości hamujące angiogenezę, podczas gdy lenalidomid i pomalidomid mają właściwości poprawiające immunokompetencje.

Cytokiny mają właściwości prozapalne i pronowotworowe

COX-2 (cyklooksygenaza obecna w środowisku szpiczaka katalizująca kwas arachidonowy do prostaglandyn PG-E2) promuje IL-6 i angiogenezę, a co za tym idzie wzrost komórek szpiczaka. IMiDs zmniejszają aktywność COX-2 (działanie zależne od obecności IL-10).

Osteoklasty są promowane przez środowisko szpiczaka

IMiDs prawdopodobnie posiadają zdolność do hamowania dojrzewania osteoklastów.

Rozplem nowotworowy jest zależny od zmian genetycznych i zaburzeń apoptozy

IMiDs hamują szlaki kinazowe, aktywują szlaki apoptozy (mediowane przez receptor Fas) i działają synergistycznie proapoptotycznie z deksametazonem (dodatek IL-6 blokuje ten efekt – IL-6 jest inhibitorem apoptozy indukowanej przez deksametazon). Prawdopodobnie wpływają na ekspresję genów.

U pacjentów ze szpiczakiem układ immunologiczny jest upośledzony – co warunkuje przetrwanie komórek szpiczaka. Tolerowanie przez układ odporności komórek nowotworowych zależne jest od wielu mechanizmów działających w mikrośrodowisku. Oprócz już wymienionych mogą to być: rozplem komórek, naciek, wypieranie ilościowe zdrowych limfocytów i granulocytów, wzrost TGF-beta (*transforming growth factor*)

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 79

o ogólnym działaniu supresyjnym na limfocyty T i B (poprzez hamowanie autokrynnej IL-2), hamowanie dojrzewania limfocytów, wzrost oporności na działanie cytotoksyczne NK [Quach i wsp. 2010].

ANALIZA ELEMENTÓW UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Mechanizm humoralny odpowiedzi immunologicznej – limfocyty B/komórki plazmatyczne, immunoglobuliny

Niekontrolowany rozrost komórek produkujących patologiczne immunoglobuliny powoduje wyparcie prawidłowych komórek i redukcję potencjału wytwarzania prawidłowych przeciwciał.

Zmniejszone miano poliklonalnych immunoglobulin jest stałym elementem aktywnej choroby. Ta hipogammaglobulinemia odzwierciedla supresję limfocytów CD19+/CD20+, która koreluje ze stadium zaawansowania choroby i wywierana jest szczególnie na wczesnym i późnym etapie różnicowania się tych komórek.

Pozostałe prawidłowe limfocyty B mają zaburzoną ekspresję czynników transkrypcyjnych. Na funkcje limfocytów B wpływają cytokiny (np. TGF-beta, efekt immunosupresyjny), jak i brak dodatkowych sygnałów aktywujących, normalnie pochodzących z komórek pomocniczych (limfocytów Th).

Plazmocyty szpiczakowe wykazują ekspresję większości typowych cząsteczek, takich jak HLA klasy I i II, CD40, CD28, CD80, cząsteczek adhezyjnych, jednakże ekspresja ta jest słaba i utrudnia działanie systemu regulacji [Pratt i wsp. 2007].

Upośledzona staje się odpowiedź na antygeny prowadząca do wytwarzania specyficznych przeciwciał, neutralizacja zewnątrzkomórkowych patogenów infekcyjnych, opsonizacja, ułatwianie fagocytozy, aktywacja dopełniacza – zwiększa to podatność na infekcje bakteryjne.

Stopień zaburzenia funkcji humoralnych układu immunologicznego (ale i zaburzeń innych elementów biorących udział w generowaniu tej odpowiedzi) – niedoboru odporności – może być oceniany za pomocą pomiarów stężeń przeciwciał specyficznych dla powszechnych patogenów, takich jak wirusy *Herpes*, oraz antygenów podanych w szczepionkach (takich jak tężec, *Haemophilus*), mierząc przyrost miana przeciwciał [Spickett i wsp. 2006].

Mechanizm komórkowy odpowiedzi immunologicznej – limfocyty T, komórki prezentujące antygen, NK

Limfocyty T

Uogólnione pogarszanie się odpowiedzi immunologicznej, upośledzenie prezentacji antygenów i zdolności stymulacyjnej postępują wraz z progresją choroby. Stopniowe zmniejszanie się liczby komórek T (CD4+, CD4+RA+, CD8+) i B (CD19+) wypieranych

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 80

i hamowanych przez mikrośrodowisko szpiczaka koreluje z gorszym wynikiem mierzonym przeżyciem.

Obserwuje się liczne zaburzenia wśród populacji limfocytów T, takie jak:

1. Odwrócenie stosunku CD4:CD8.
2. Wśród limfocytów CD4+ występują zaburzenia równowagi populacji Th1 *vs* Th2, jednak badacze nie są jednomyślni co do kierunku – o czym mówiono wcześniej (w paragrafie *Równowaga Th1/Th2*).
3. Zmniejszenie różnorodności w zakresie receptorów na komórkach T (TCR, *T-cell receptor*) prowadzi do ekspansji oligoklonalnej komórek CD4+ lub CD8+. Ekspansja monoklonalna CD8+ występuje fizjologicznie u osób w starszym wieku, ale jest szczególnie częsta u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi/infekcyjnymi oraz u osób z paraproteinemią. U pacjentów ze szpiczakiem rozrost oligoklonalny komórek o charakterystyce cytotoksycznej koreluje z dłuższym przeżyciem – nie jest jasne, czy komórki te są skierowane przeciwko nowotworowym plazmocytom (hamując progresję choroby) [Michalek i wsp. 2010], czy przeciwko innym antygenom, takim jak czynniki infekcyjne (śmierci z przyczyn infekcyjnych stanowią około 50% wszystkich zgonów wśród pacjentów z szpiczakiem), choć należy pamiętać, że odpowiedź komórek CD8+ (np. na wirusy) jest tu upośledzona.
4. Wiele szlaków biorących udział w przekazywaniu sygnału do limfocytów, np. CD28, CD152, p56lck, p59fyn, PI3-k, Zap70, jest istotnie osłabionych, co prowadzi do zaburzenia funkcji limfocytów T.

DC (*dendritic cells*) – komórki dendrytyczne, komórki prezentujące antygen

Komórki dendrytyczne DC, jeden z głównych (obok limfocytów B i makrofagów) typów komórek prezentujących antygen, są istotne dla inicjacji odpowiedzi odpornościowej – prezentacja antygenów (w połączeniu z cząsteczkami MHC-HLA) prowadzi do rozpoznania takiej cząsteczki przez limfocyty i podjęcia przez nie odpowiedniego działania (cytotoksyczności, produkcji immunoglobulin, funkcji pomocniczych). Istnieją dwa główne typy DC: komórki dendrytyczne limfoidalne/plazmocytoidalne (wydzielające interferon) i komórki mieloidalne (wydzielające IL-12 i aktywujące limfocyty Th1).

Istnieją sprzeczne doniesienia opisujące liczbę, charakterystykę fenotypową i stan funkcjonalny komórek dendrytycznych u osób ze szpiczakiem. Wydaje się, że mają one niższą ekspresję markerów powierzchniowych (np. HLA-DR, CD1a, CD40, CD80, CCR5, CCR7) z wyjątkiem CD86 i CD83 i wykazują znacznie zmniejszoną zdolność do indukcji proliferacji limfocytów T i produkcji cytokin w odpowiedzi na bodziec alogeniczny. Produkcja interferonu, IL-2 i IL-10 (ale nie IL-4, IL-5, TNF), przez alogeniczne limfocyty T CD4+ i CD8+ po stymulacji przez komórki dendrytyczne od chorych jest istotnie słabsza lub jej brak.

Cząsteczki CCR5 kierują migracją niedojrzałych DC do tkanek w stanach zapalnych, CCR7 kierują dojrzałe DC do węzłów chłonnych, a więc słaba ekspresja tych cząsteczek sugeruje zaburzenia w zdolności do migracji DC. Dodatkowo ekspresja CCR7 jest słabsza w porównaniu z CCR5, sugerując, że DC u osób ze szpiczakiem są komórkami niedojrzałymi [Brimnes i wsp. 2006].

Interleukina 6 (IL-6) – cytokina charakterystyczna dla szpiczaka produkowana i działająca autokrynnie, ale i wpływająca szerzej na stan całego organizmu (indukcja ostrej fazy) – hamuje wzrost kolonii progenitorów komórek dendrytycznych (efekt ten można zablokować, stosując przeciwciała monoklonalne anty-IL-6). TGF-beta i IL-10 produkowane przez plazmocyty szpiczaka hamują aktywację DC – podobnie jak dom-

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 81

niemane inne liczne mediatory obecne w mikrośrodowisku: TGF-beta, IL-10, IL-6, VEGF, Muc-1, PGE2, Cox-2, β_2-mikroglobulina.

Komórki T-regulatorowe

Komórki Treg charakteryzujące się ekspresją CD4 + CD25high FoxP3+ należą do mechanizmu hamującego odpowiedź immunologiczną i promującego tolerancję. Komórki Treg działają na obwodzie, gdzie indukują supresję zarówno poprzez kontakt bezpośredni z komórkami, jak i za pomocą cytokin wydzielanych do mikrośrodowiska. Ich działanie nie jest wybiórcze – wywołane i nakierowane na regulację jednego klonu komórek efektorowych wpływa na wszystkie inne będące w pobliżu. Pula komórek Treg składa się z komórek aktywnych, komórek pamięci i komórek naiwnych, które mogą przejść proces ekspansji (różniących się ekspresją cząsteczek CCR7 i CD45RA).

W modelach nowotworów mysich stwierdzono zwiększenie liczby komórek regulatorowych CD4+CD25high+, których usunięcie może odblokować odpowiedź przeciwnowotworową i doprowadzić do zniszczenia guza.

Także w wielu przypadkach chorób nowotworowych u człowieka obserwuje się zwiększenie liczby komórek CD4 + CD25high FoxP3+ [Beyer i Schultze 2006]. Rezultaty badań u pacjentów z MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) i ze szpiczakiem nie są jednoznaczne – stwierdzono zarówno wzrost, jak i spadek [Beyer i wsp. 2006] liczby Treg, co jednak może nie oddawać prawdziwej sytuacji w mikrośrodowisku. Natomiast badania za pomocą analizy TREC (*T-cell receptor excision circles*), oceniające wykształcanie się Treg, wskazują na obwód (środowisko komórek nowotworowych) jako miejsce powstawania reakcji regulatorowej indukującej tolerancję immunologiczną. Pula specyficznych Treg ulega powiększeniu we wczesnych fazach patologii monoklonalnej i rośnie dalej wraz z progresją nowotworu.

W hodowlach limfocytów T z komórkami dendrytycznymi z dodatkiem paraproteiny monoklonalnej (*myeloma-derived monoclonal immunoglobulin* – mIg) komórki CD4+ pochodzące od pacjentów z postępującą chorobą wykazały odpowiedź proliferacyjną zależną od HLA II, podczas gdy CD8+ i Th1 były nieobecne lub na bardzo niskim poziomie. Stwierdzono natomiast obecność cytokin typowych dla Th2, co daje powód do przypuszczeń, że CD4 + CD25high + FOXP3 + (Treg) oddziaływają supresyjnie na odpowiedź typu Th1, co ułatwia rozplem komórkom nowotworowym [Beyer i wsp. 2006, Ostad i wsp. 2008, Feyler i wsp. 2009].

Komórki NK

Komórki NK grają rolę w niszczeniu komórek zainfekowanych, a także nowotworowych, w tym – jak się sądzi – komórek szpiczaka.

Cząsteczki MICA (MHC, *class I chain-related protein A*) są obecne na komórkach plazmatycznych osób zdrowych i pacjentów z MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), podczas gdy u chorych ze szpiczakiem ekspresja jest nikła – tu pojawiają się cząsteczki sMICA (rozpuszczalne MICA – cząsteczki MICA złuszczone z komórek do płynu mikrośrodowiska). sMICA są ligandami dla receptora na komórkach NK określanego jako NKG2D (*sNKG2D ligands*). NKG2D przekazuje sygnał aktywujący komórki NK, sMICA wywierają wpływ hamujący na NKG2D i upośledzają cytotoksyczność.

U osób z MGUS obserwowano obecność przeciwciał anty-MICA, które antagonizują działanie sMICA, czego nie stwierdzono u pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem [Jinushi i wsp. 2008].

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 82

Inni autorzy potwierdzają występowanie supresji NKG2D, lecz efekt ten przypisują raczej bezpośredniemu działaniu komórek szpiczaka niż rozpuszczalnym ligandom NKG2D [Bernal i wsp. 2009].

Apoptoza komórek
Cząsteczka FasL (*FasLigand*) poprzez łączenie się z cząsteczką FAS (apo-1/CD95) indukuje apoptozę komórki – komórki szpiczaka wykazują ekspresję FasL i indukują (w badaniach *in vitro*) apoptozę limfocytów T [Villunger i wsp. 1997].

Cytokiny i mikrośrodowisko szpiczaka

Mikrośrodowisko (podścielisko) plazmocytów, w tym komórek szpiczakowych, jest istotne dla podtrzymania ich rozwoju – komórki wchodzą w interakcje bezpośrednie i za pośrednictwem wydzielanych cząsteczek (cytokin).

IL-6
IL-6 jest cytokiną prozapalną i mediuje przede wszystkim reakcję ostrej fazy, ale i dojrzewanie limfocytów B/komórek plazmatycznych, różnicowanie się makrofagów, działanie osteoklastów. W mikrośrodowisku szpiczaka IL-6 jest produkowana głównie przez komórki podścieliska – na drodze parakrynnej i autokrynnej podtrzymuje wzrost nowotworu.

Dodatkowo jej działanie przechyla równowagę na stronę limfocytów Th2 (*T-helper cell type 2*), promując produkcję adekwatnych cytokin (IL-4, IL-5) i hamując limfocyty Th1, upośledza w ten sposób przeciwnowotworowe funkcje Th1. Upośledza także funkcje komórek dendrytycznych DC, zmniejszając zdolność do prezentacji antygenów nowotworowych. Zaburzenia w szlakach sygnałowych STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*), który bierze udział w przesyłaniu sygnałów od receptora IL-6, hamuje reakcje zapalne i współpracę wrodzonego z adaptywnym systemów odporności. Destrukcja kości następuje wtórnie do m.in. wydzielania przez komórki szpiczaka czynników aktywujących osteoklasty (IL-6, IL-1) [Spickett i wsp. 2006, Voorhees i wsp. 2009].

TGF-beta (*transforming growth factor beta*)
Jest to rodzina około 40 cytokin zasadniczo hamujących proliferację komórek. Sądzi się jednak, że mutacje spotykane w tym układzie mogą być związane z procesami transformacji nowotworowej – efektem działania TGF-beta razem z innymi cytokinami może być wybiórcze promowanie rozrostu niektórych komórek, indukcja FOXP3.

Fizjologicznie TGF-beta wywiera efekt hamujący na limfocyty T i cytotoksyczność.

W środowisku szpiczaka znajdują się duże ilości TGF-beta powodujące prawdopodobnie poprzez hamowanie IL-2 i stymulację Treg supresję przeciwnowotworowych funkcji limfocytów. Komórki szpiczaka są mało wrażliwe na hamujące działanie TGF-beta.

Glikoproteina Muc-1
Glikoproteina Muc-1 obecna na plazmocytach bierze udział w różnicowaniu się komórek dendrytycznych w kierunku komórek o profilu wydzielniczym cytokin charakterystycznym dla komórek regulatorowych, sugeruje się nawet jej rolę w indukowaniu

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 83

apoptozy limfocytów T. Poziom Muc-1 w surowicy ma znaczenie prognostyczne u chorych na szpiczaka.

VEGF (*vascular endothelial growth factor*)
VEGF jest mitogenem oddziałującym głównie na komórki *endothelium* naczyń krwionośnych, kontrolującym tworzenie się nowych naczyń i ich przepuszczalność, działa także na proces różnicowania się linii krwiotworzenia. VEGF jest ważną cytokiną promującą wzrost i przeżywanie oraz migrację komórek szpiczakowych oraz patologię kości występująca w związku ze szpiczakiem. VEGF hamuje rozwój komórek T i DC oraz promuje produkcję IL-6.

Cox-2 i prostaglandyny (PGE2)
Hamują immunologiczną odpowiedź przeciwnowotworową, działając supresyjnie na makrofagi i limfocyty T, przechylają równowagę na stronę Th2.

Interleukina-10 (IL-10)
IL-10 bierze udział w końcowym etapie różnicowania się limfocytów B w komórki plazmatyczne, co sugeruje jej rolę w powstawaniu szpiczaka (jej funkcja w tym układzie nie została jednak określona). Przeciwnowotworowy efekt leków immunomodulujących może w części wynikać z indukcji syntezy IL-10 i supresji COX-2 [Pratt i wsp. 2007].

PODSUMOWANIE

Szpiczak mnogi oprócz typowego dla wszystkich chorób nowotworowych wpływu na organizm istotnie zaburza homeostazę immunologiczną. Nie tylko zaburza funkcje tych elementów, z których się wywodzi (limfocytów B i komórek plazmatycznych i odporności humoralnej), ale też wpływa na wszystkie aspekty układu immunologicznego. Otwarte pozostaje pytanie, czy upośledzenie (supresja) odporności jest wyłącznie skutkiem rozplemu nowotworowego, czy też jedną z przyczyn nie jest osłabienie nadzoru. Niezależnie od tego aktywna choroba cechuje się klinicznie szeregiem objawów wynikających z zaburzeń immunologicznych, takich jak niedobór odporności (infekcje) czy obecność patologicznych immunoglobulin (np. krioglobulin). Nadzieję na walkę ze szpiczakiem niosą nowe rodzaje leków, a wśród nich leki immunomodulujące.

Piśmiennictwo

Abbas A.K. i wsp. *Cellular and Molecular Immunology*, 2008.

Bernal M., Garrido P., Jiménez P., Carretero R., Almagro M., López P., Navarro P., Garrido F., Ruiz-Cabello F. *Changes in activatory and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells*. Hum Immunol 2009; 70 (10): 854–857.

Beyer M., Kochanek M., Giese T., Endl E., Weihrauch M.R., Knolle P.A., Classen S. *In vivo peripheral expansion of naive CD4+CD25high FoxP3+ regulatory T cells in patients with multiple myeloma*. Blood 2006; 107: 10.

Brimnes M.K., Svane I.M., Johnsen H.E. *Impaired functionality and phenotypic profile of dendritic cells from patients with multiple myeloma*. Clin Exp Immunol 2006; 144 (1): 76–84.

Feyler S., von Lilienfeld-Toal M., Jarmin S., Marles L., Rawstron A., Ashcroft A.J. *CD4(+)CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells are increased whilst CD3(+)CD4(-)CD8(-) alphabetaTCR(+) Double Negative T*

r5_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 84

cells are decreased in the peripheral blood of patients with multiple myeloma which correlates with disease burden. Br J Haematol 2009; 144 (5): 686–695.

Gandhi A.K., Kang J., Capone L., Parton A., Wu L., Zhang L.H., Mendy D., Lopez-Girona A., Tran T. *Dexamethasone Synergizes with Lenalidomide to Inhibit Multiple Myeloma Tumor Growth, But Reduces Lenalidomide-Induced Immunomodulation of T and NK Cell Function*. Curr Cancer Drug Targets 2010.

Goldin L.R., Landgren O. *Autoimmunity and lymphomagenesis*. Int J Cancer 2009; 124 (7): 1497–1502.

Jinushi M., Vanneman M., Munshi N.C., Yu-Tzu T., Prabhala R.H., Ritz J., Neuberg D., Anderson K.C., Carrasco D.C., Dranoff G. *MHC class I chain-related protein A antibodies and shedding are*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105 (4): 1285–1290.

Katzmann J.A. *Review Article Screening Panels for Monoclonal Gammopathies: Time to Change*. Clin Biochem Rev Vol 30 2009; 105.

Kristinsson S.Y., Goldin L.R., Björkholm M., Koshiol J., Turesson I., Landgren O. *Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies.* Haematologica 2009; 94 (11).

Lilienfeld-Toal von M., Frank S., Leyendecker C., Feyler S., Jarmin S., Morgan R., Glasmacher A., Märten A., Schmidt-Wolf I.G., Brossart P., Cook G. *Reduced immune effector cell NKG2D expression and increased levels of soluble NKG2D ligands in multiple myeloma may not be causally linked*. Cancer Immunol Immunother 2009.

Martin D.N., Mikhail I.S., Landgren O. *Autoimmunity and hematologic malignancies: associations and mechanisms*. Leuk Lymphoma 2009; 50 (4): 541–550.

Michalek J., Ocadlikova D., Matejkova E., Foltankova V., Dudová S., Slaby O., Horvath R., Pour L. *Individual myeloma-specific T-cell clones eliminate tumour cells and correlate with clinical outcomes in patients with multiple myeloma*. Br J Haematol 2010.

Ogawara H., Handa H., Yamazaki T., Toda T., Yoshida K. *High Th1/Th2 ratio in patients with multiple myeloma*. Leukemia Research 2005; 29: 135–140.

Ostad M.A., Gruber A., Sundblad A. *Expansion of immunoglobulin autoreactive T-helper cells in multiple myeloma*. Blood 2008; 111 (5): 2725.

Pratt G., Goodyear O., Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol 2007; 138: 563–579.

Quach H., Ritchie D., Stewart A.K., Neeson P., Harrison S., Smyth M.J., Prince H.M. *Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma*. Leukemia 2010; 24: 22–32.

Robertson J.D., Nagesh K., Jowitt S.N., Dougal M., Anderson H., Mutton K., Zambon M., Scarffe J.H. *Immunogenicity of vaccination against influenza. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenza type B in patients with multiple myeloma*. Br J Cancer 2000; 82 (7): 1261–1265.

Schütt P., Brandhorst D., Stellberg W., Poser M., Ebeling P., Müller S., Buttkereit U., Opalka B., Lindemann M., Grosse-Wilde H., Seeber S., Moritz T., Nowrousian M.R. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leuk Lymphoma 2006; 47 (8): 1570–1582.

Spickett G. i wsp. *Oxford handbook of clinical immunology and allergy*. Oxford Medical Publications 2006.

Villunger A., Egle A., Marschitz I., Kos M., Böck G., Ludwig H., Geley S., Kofler R., Greil. *Constitutive expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand on multiple myeloma cells: a potential mechanism of tumor-induced suppression of immune surveillance*. Blood 1997; 90 (1): 12–20.

Voorhees P.M., Chen Q., Small G.W., Kuhn D.J., Hunsucker S.A., Nemeth J.A., Orlowski R.Z. *Targeted inhibition of interleukin-6 with CNTO 328 sensitizes pre-clinical models of multiple myeloma to dexamethasone-mediated cell death*. Br J Haematol 2009; 145 (4): 481–490.

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 85

6

Bogdan Małkowski

Znaczenie badań PET/TK w diagnostyce szpiczaka

PET/CT in myeloma diagnostics

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 86

Streszczenie

W tekście omówiono metody radioizotopowe stosowane w diagnostyce szpiczaka mnogiego. Technika PET/TK znajduje się obecnie w podstawowym algorytmie postępowania diagnostyczno-leczniczego tej jednostki chorobowej. Powyższa praca prezentuje wskazania i osiągnięcia PET/TK w wykrywaniu ognisk szpiczakowych oraz w ocenie skuteczności terapii. Diagnostyka szpiczaka obejmuje poszukiwanie zmian kostnych w obrazie radiologicznym i uzupełnienie ich badaniami laboratoryjnymi. Diagnostyka PET w przypadku szpiczaka opiera się na zobrazowaniu zwiększonego metabolizmu tkankowego wyznakowanej fluorem glukozy – FDG, w bardzo wczesnej fazie istnienia ogniska chorobowego, gdy nie istnieją jeszcze zmiany lityczne w obrazie radiologicznym. W badaniu PET i PET/TK można wykryć zmiany szpiczakowe, które są we wczesnej fazie nacieku, i tym samym dokonać bardziej szczegółowej klasyfikacji pacjenta. W rozdziale przedstawiono również zależności prognostyczne wynikające z badania FDG PET/TK. Przedstawiono także inne znaczniki mogące mieć w przyszłości zastosowanie w tej patologii.

Słowa kluczowe: PET/TK, szpiczak mnogi, FDG.

Abstract

In this text the radioisotope methods useful for diagnosis of multiple myeloma have been described. The use of PET/CT technique is currently reported to be a basic tool used in diagnostic and therapeutic algorhytm of this disease. The article explains background of the FDG PET/CT and presents the indications and achievements of PET/CT in the recognition of myeloma and in assessment of therapy response. Bone lesions in multiple myeloma are traditionally detected by whole body X-ray and additional laboratory tests. PET/CT is able to detect the increased tissue activity of glucose labeled with ^{18}F-fluorine (^{18}F-FDG) in very early stage of the disease, in which the lytic lesions are not detectable in RTG image. PET/CT also provides functional detection of early disease status and this will result in patient upstaging (contributing to staging that is more accurate). There is also described prognostic factors of myeloma connected with PET/CT diagnostics and different from FDG tracers which could be used in this disease.

Key words: PET/CT, multiple myeloma, FDG.

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 87

Medycyna nuklearna od lat wspomaga diagnostykę szpiczaka mnogiego. Metody scyntygrafii układu kostnego oraz scyntygrafii całego ciała za pomocą znaczka MIBI znalazły swoje trwałe miejsce na poszczególnych etapach diagnostyki i leczenia. Jednak dopiero wprowadzenie i upowszechnienie techniki PET/TK i badań wykonywanych za pomocą znacznika – analogu glukozy, (^{18}F) fluorodeoksyglukozy (FDG) – wprowadziły tę gałąź diagnostyki na stałe do algorytmów leczniczo-diagnostycznych tej jednostki chorobowej.

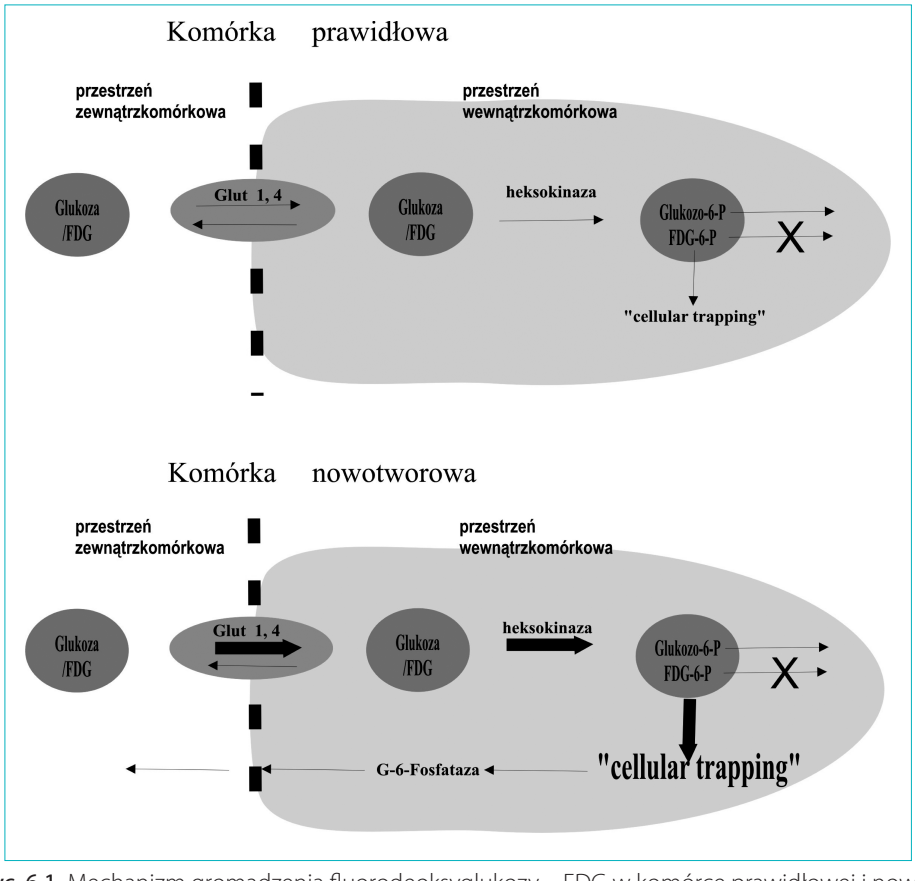
Zanim przejdziemy do prezentacji wskazań i osiągnięć PET/TK w wykrywaniu ognisk szpiczakowych oraz do oceny skuteczności terapii, należy skupić się na zrozumieniu mechanizmów rządzących tym badaniem.

Gromadzenie FDG w komórkach nowotworowych jest oparte na znanym z początków XX wieku z prac H. Warburga (Nagroda Nobla – 1931 rok) fakcie podwyższonej aktywności glikolitycznej tych komórek. Niemiecki uczony zaobserwował, iż komórki nowotworów złośliwych zużywają znacznie więcej glukozy w porównaniu z normalnymi komórkami z tkanek, z których się wywodzą. Pierwszym etapem metabolizmu glukozy jest aktywny transport do wnętrza komórki za pomocą transporterów błonowych GLUT1 i GLUT4. Fosforylacja glukozy zachodzi w cytoplazmie, gdy cukier zostanie zaabsorbowany przez komórkę (rys. 6.1). Jedna cząsteczka fosforanu z grupą alkoholową jest dodawana do szóstego atomu węgla zarówno FDG, jak i glukozy. Proces ten zachodzi dzięki heksokinazie – enzymowi, który jest składnikiem komórki. Glukoza i FDG konkurują o związanie z enzymem. W dalszym ciągu cyklu przemian glukozy glukozo-6-fosforan podlega głównie dalszemu metabolizmowi lub po defosforylacji przy udziale innego enzymu (fosfatazy) opuszcza komórkę. Natomiast FDG, nie wchodząc w dalsze etapy przemian, jest poddawane defosforylacji bardzo powoli, ulegając zatrzymaniu w komórce (*traping*).

Jak wynika z krótkiego przedstawienia mechanizmu gromadzenia FDG w komórkach, zwiększony metabolizm tego znacznika nie jest charakterystyczny wyłącznie dla nowotworów złośliwych. Jednak zdecydowana większość patologii nowotworowych cechuje się znacznie nasilonym metabolizmem glukozy, przewyższającym procesy zapalne, zwyrodnieniowe czy wreszcie fizjologiczne gromadzenie w przewodzie pokarmowym i tkance tłuszczowej brązowej odpowiadającej za termogenezę (*brown fat*). Mimo to mało swoisty mechanizm metabolizmu FDG może powodować nieliczne przypadki rozpoznań fałszywie dodatnich.

Szpiczak mnogi charakteryzuje się naciekami z komórek plazmatycznych w lokalizacji szpikowej i pozaszpikowej. Złoty standard w diagnostyce tej patologii obejmuje poszukiwanie zmian kostnych litycznych w obrazie radiologicznym, uzupełnione badaniami laboratoryjnymi. Jak stwierdzono wcześniej, diagnostyka PET w przypadku szpiczaka opiera się na zobrazowaniu zwiększonego metabolizmu tkankowego wyznakowanej fluorem glukozy – FDG. Nie jest więc wymagane stwierdzenie zmian litycznych w obrazie radiologicznym. Bazując na tej właściwości, w badaniu PET, a zwłaszcza PET/TK jesteśmy w stanie wykryć zmiany szpiczakowe, które są we wcześniejszej fazie nacieku. Tym samym można dokonać bardziej szczegółowej klasyfikacji pacjenta. Oczywiście, jak to się zwykle w życiu dzieje, „nie ma róży bez kolców". Obrazowanie funkcjonalne, jakim jest PET/TK, jest związane z ryzykiem diagnozowania takiej postaci

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 88



Ryc. 6.1. Mechanizm gromadzenia fluorodeoksyglukozy – FDG w komórce prawidłowej i nowotworowej

szpiczaka, w której metabolizm komórkowy glukozy jest powolny lub wręcz nie odróżnia się od innych tkanek. W takich przypadkach uzyskamy wynik fałszywie ujemny. Na pocieszenie pozostaje fakt, iż nowoczesna technika PET/TK (w Polsce tylko taka jest dostępna) niesie z sobą również informacje pochodzące z obrazu klasycznej tomografii komputerowej. Tak więc niebezpieczeństwo pozostawienia nierozpoznanych zmian szpiczakowych jest niewielkie.

W tej jednostce chorobowej PET/TK znajduje zastosowanie we wszystkich fazach postępowania leczniczego, począwszy od diagnostyki, przez ocenę skuteczności leczenia aż po wnioski prognostyczne.

Przejdźmy zatem do pierwszego etapu procesu leczniczego, jakim jest diagnostyka. Wiadomo nie od dzisiaj, że dokładna, prawidłowa ocena stanu zaawansowania szpiczaka jest warunkiem *sine qua non* właściwego podejścia terapeutycznego. Wprowadzony w 1975 roku system oceny stopnia zaawansowania *Durie-Salmon staging system*, bazujący na ocenie radiologicznej zmian w układzie kostnym, został w 2005 roku uzupełniony o techniki PET/TK i RM. To uzupełnienie wynikało z docenienia siły diagnostycznej tych dwóch technik oraz z prac pokazujących ich komplementarny udział w dokładnej pierwotnej diagnostyce w tej jednostce chorobowej. Należy pamiętać, że aby zmiana li-

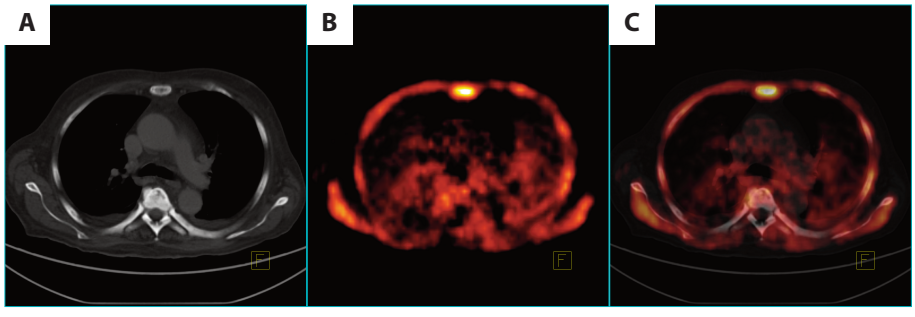
r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 89

tyczna była widoczna w obrazie radiologicznym, destrukcja struktur kostnych musi sięgać powyżej 30%. Obrazowanie funkcjonalne, jakim jest PET/TK, opiera się na ocenie metabolizmu zmiany nowotworowej i znacznie wcześniej pokazuje nam patologię lokalną. Prace oceniające czułość, swoistość i dokładność tych dwóch rodzajów obrazowania wykazują porównywalne wartości, jednak szczegółowa analiza pokazuje, że istnieją minimalne różnice. PET/TK potrafi zdiagnozować zmiany, których nie wykazuje RM, i odwrotnie. Badanie PET/TK lepiej uwidocznia zmiany odległe i pozakostne, badanie RM – szpiczaka tlącego. Skutkiem zwiększonej czułości obu metod było przejście w 2005 roku z oceny parametrów laboratoryjnych szacunkowych na bezpośrednią ocenę liczby ognisk szpiczaka w całym organizmie pacjenta, czyli zastosowanie systemu *Durie-Salmon plus*.

Idealny schemat diagnostyczny, a jednocześnie schemat myślowy klasyfikacji *Durie-Salmon plus* prezentuje ryc. 6.2. Jego podstawą jest nadal radiograficzna ocena układu kostnego. Zmiany laboratoryjne określane jako MGUS, bez ognisk patologii szpiczakowej, oraz szpiczak tlący są w tym stopniowaniu określane jako „0". Dołączenie badań PET/TK i RM ma na celu na tym etapie uszczegółowienie diagnostyki i upewnienie się o rzeczywistym braku ogniska plazmocytoma. Ten sposób postępowania jest rekomendowany ze względu na znacznie wyższą czułość i swoistość PET/TK. Podobnie jest w przypadku pojedynczych zmian stwierdzanych w podstawowej ocenie. Wyższa czułość PET/TK i RM umożliwia często znalezienie dodatkowych ognisk podwyższających stopień zaawansowania. Dotyczy to również możliwości zdiagnozowania ognisk pozakostnych szpiczaka przez technikę PET/TK. Stwierdzenie takich ognisk w początkowej ocenie stopnia zaawansowania przez technikę PET/TK jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie pacjentów, w której czas przeżycia spadał do 50% – w porównaniu z 87% w grupie z brakiem takich ognisk w trakcie 60-miesięcznego czasu obserwacji. Należy ciągle pamiętać, że PET/TK i RM powinny być używane łącznie, a nie zamiennie. W rozsianym szpiczaku użycie PET/TK w stagingu pierwotnym nie wnosi dodatkowych informacji. Może stanowić jednak informację do wykorzystania w ocenie skuteczności leczenia zarówno w fazie wczesnej, jak i po jego zakończeniu. Dodanie badań PET/TK i RM do standardowych kryteriów *Durie-Salmon* spowodowało dokładniejszą diagnostykę i wydłużenie czasu przeżycia u chorych lepiej rokujących (tab. 6.1).

Problemy z właściwą, a zwłaszcza wczesną oceną odpowiedzi na leczenie w szpiczaku mnogim są znane nie od dzisiaj. „Wytrawione" przez zmiany szpiczakowe kości w badaniu TK wyglądają tak samo przy czynnej chorobie, jak i po skutecznym leczeniu. W badaniach radiologicznych jedynie narastająca wielkość zmian lub ich liczba odpowiadają postępowi choroby. Niestety na tego typu ocenę potrzeba czasu, którego nie ma lekarz prowadzący, a tym bardziej pacjent. Poprzez analogię do innych schorzeń z grupy chłoniaków, gdzie poziom aktywności metabolicznej zmian patologicznych jest proporcjonalny do przeżycia nowotworu, porównanie metabolizmu FDG przed leczeniem i po dwóch kursach chemioterapii przynosi jasne wnioski. W badaniach oceniających czas przeżycia chorych, u których PET/TK wykonano po pierwszej fazie leczenia, czyli po dwóch kursach chemioterapii, a przed pierwszą transplantacją, stwierdzono statystycznie istotną różnicę w czasie przeżycia w grupie pacjentów ze 100% redukcją aktywności metabolicznej. W tej grupie sześćdziesięciomiesięczny czas przeżycia osiągnęło 92% pacjentów w porównaniu z 72% w grupie, w której stwierdzono utrzymującą się aktywność metaboliczną zmian.

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 90



Ryc. 6.2. Szpiczak mnogi. Zmiana lityczna w mostku. Ogniskowy wzmożony metabolizm 11C choliny. A – obraz TK, B – obraz PET, C – obraz PET/TK

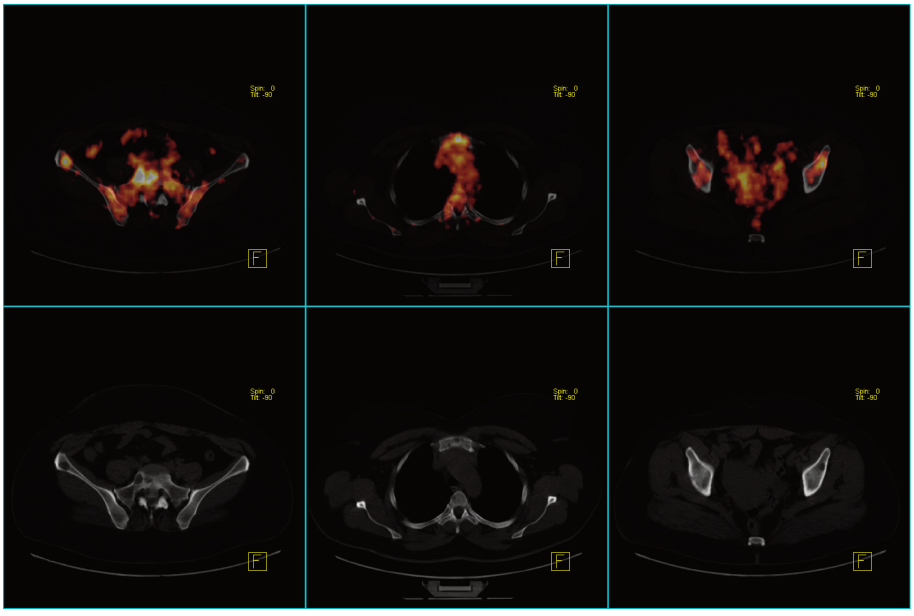
		Klasyfikacja stopnia zaawansowania szpiczaka wg Duriego i Salmona	Klasyfikacja kliniczna wg Duriego i Salmona plus		Międzynarodowy System Prognostyczny (ISS)
		Mediana przeżycia (miesiące)	Mediana przeżycia (miesiące)		Mediana przeżycia (miesiące)
Okres I	A	69	72	I	62
	B	22	20		
Okres II	A	58	61	II	44
	B	34	28		
Okres III	A	45	40	III	29
	B	24	19		

Tab. 6.1. Czas przeżycia w zależności od stosowanego systemu klasyfikacji [Greipp i wsp. 2005]

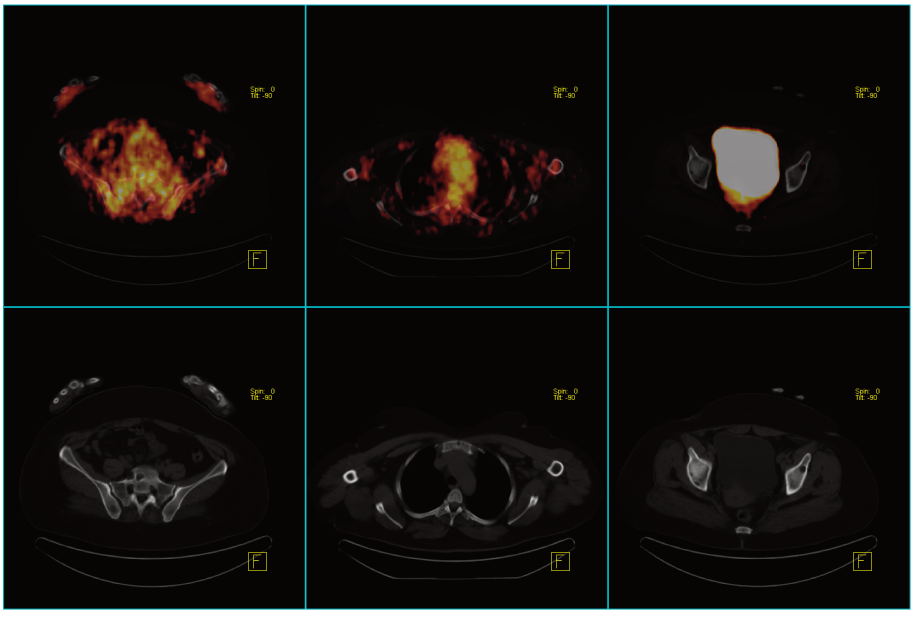
Połączenie badania PET/TK, czyli liczby i aktywności metabolicznej zmian szpiczakowych, z badaniami genetycznymi (GEP, *gene expression profiling*) daje zaskakujące możliwości prognozowania skuteczności leczenia poszczególnych pacjentów. W ocenie wstępnej liczba zmian poniżej trzech w połączeniu z niskim ryzykiem określonym w badaniach GEP prognozuje wysokie, bo w 96% sześćdziesięciomiesięczne przeżycie pacjentów, w porównaniu z grupą, w której liczba zmian w badaniu PET/TK jest większa niż trzy i przy wysokim ryzyku zdefiniowanym przez badania genetyczne, gdzie GEP daje wynik zdecydowanie gorszy, bo 63% przeżycie w obserwowanym okresie. Podobnie wygląda ocena skuteczności terapii przed pierwszą transplantacją. Ujemny wynik badania PET/TK w połączeniu z niskim ryzykiem w badaniach GEP daje 96% sześćdziesięciomiesięczne przeżycie w porównaniu z 46% w sytuacji odwrotnej.

Jak już wcześniej wspomniano, FDG nie jest idealnym znacznikiem. Jego nieswoisty mechanizm gromadzenia, dający możliwość zobrazowania podwyższonego metabolizmu niewynikającego z procesów rozrostowych o charakterze złośliwym, powoduje, nieliczne co prawda – wyniki fałszywie pozytywne. Dodatkowo metabolizm glukozy w niektórych postaciach szpiczaka mnogiego jest powolny, co pozbawia możliwości zobrazowania

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:12 Strona 91

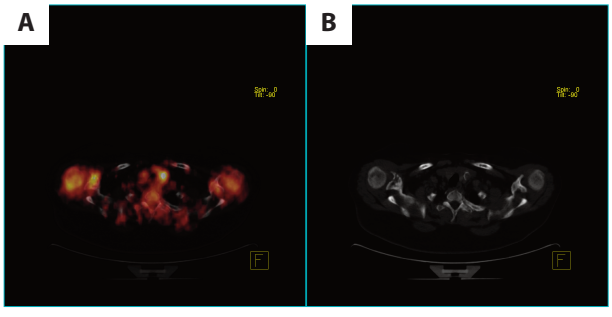


Ryc. 6.3. Szpiczak mnogi. Badanie PET/TK przed leczeniem. Rząd górny – obraz PET/TK. Rząd dolny – obraz TK. Widoczny ogniskowy metabolizm ^{18}F FDG w kościach: krzyżowej, mostku, biodrowej lewej



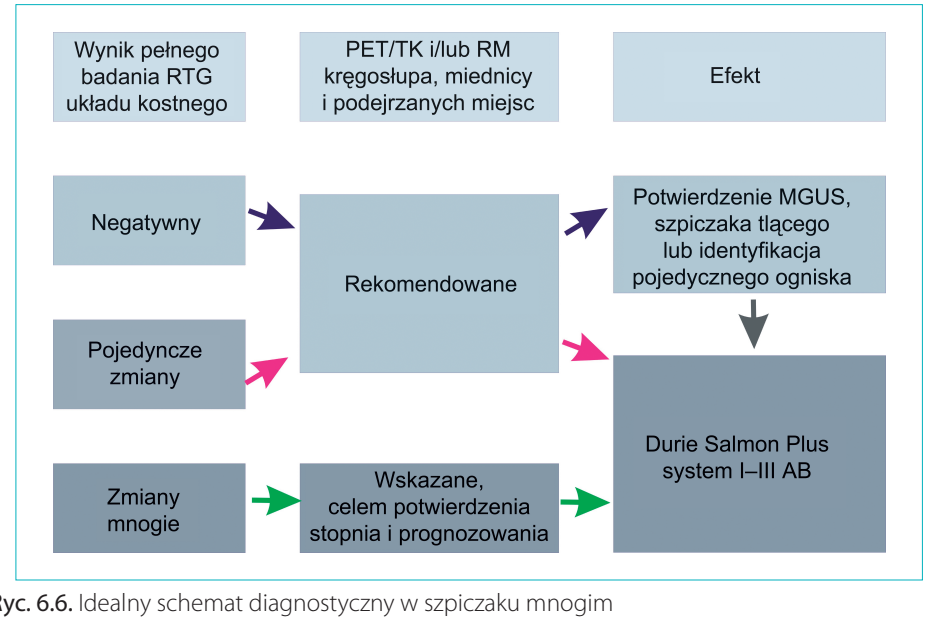
Ryc. 6.4. Szpiczak mnogi. Badanie PET/TK po dwóch kursach chemioterapii. Rząd górny – obraz PET/TK. Rząd dolny – obraz TK. Całkowity zanik aktywności metabolicznej wcześniej obserwowanych zmian szpiczakowych. Obraz TK bez zmian

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:13 Strona 92



Ryc. 6.5. Szpiczak mnogi w lokalizacji pozakostnej – lewy płat tarczycy. A – obraz PET/TK, B – obraz TK. Wzmożony, ogniskowy metabolizm w lewym płacie tarczycy

techniką PET/TK za pomocą FDG. Technika PET/TK jako metoda obrazowania molekularnego jest ściśle związana z rodzajem znacznika użytego do obrazowania. Innymi słowy obraz uzyskany z badania jest zależny od znacznika podanego pacjentowi. W przypadkach niemożności obrazowania za pomocą znakowanej fluorem ^{18}F glukozy – FDG, diagnostyka z użyciem innych znaczników może być skuteczniejsza. W przypadku szpiczaka mnogiego sukcesem okazało się użycie znakowanej węglem ^{11}C choliny. Jest to znacznik wchodzący bezpośrednio w szlak metaboliczny fosfatydylocholiny – elementu budulcowego błon komórkowych. Ponieważ szlak metaboliczny fosfolipidów w komórkach nowotworowych, nie tylko szpiczaków, jest pobudzony, możemy z powodzeniem, nawet większym niż za pomocą FDG, zobrazować stopień zaawansowania złośliwego procesu rozrostowego. Dalsze badania nad ^{11}C choliną powinny wykazać jej przydatność w stagingu i wczesnej ocenie skuteczności leczenia. Inne znaczniki, jak np. pochodne Galakto-RGD wyznakowane fluorem ^{18}F, powinny również umożliwić zobrazowanie na-



Ryc. 6.6. Idealny schemat diagnostyczny w szpiczaku mnogim

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:13 Strona 93

silonej angiogenezy w ogniskach szpiczaka. Następowy zanik tego metabolizmu będzie wskazywał na skuteczne leczenie.

W chwili obecnej działania skutkujące coraz to większą rozdzielczością skanerów PET/TK i gwałtowny rozwój prac badawczych wprowadzających technikę PET/RM dają nadzieję z jednej strony na zwiększenie możliwości diagnostycznych, z drugiej zaś na stworzenie nowych technik i wskaźników umożliwiających coraz to precyzyjniejszą diagnostykę i prognozowanie w tym jakże specyficznym nowotworze, jakim jest szpiczak mnogi.

Piśmiennictwo

Bartel T.B., Haessler J., Tracy L.Y. i wsp. *F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma*. Blood 2009.

Lütje S., de Rooy J.W.J., Croockewit S. i wsp. *Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma*. Ann Hematol 2009; 88: 1161–1168.

Fonti1 R., Salvatore B., Quarantelli M. i wsp. *18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma*. J Nucl Med 2008; 49: 195–200.

Greipp P.R., Durie B.G.M. i wsp. *International Staging System for multiple myeloma*. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3412–3420.

Nanni C., Zamagni E., Cavo M. i wsp. *11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma*. World J Surg Oncol 2007; 5: 68.

r6_:Layout 1 2010-07-12 11:13 Strona 94

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 95

7

Joanna Zdziarska

Powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz inne zaburzenia hemostazy w szpiczaku mnogim

Thromboembolic complications and other coagulation abnormalities in multiple myeloma

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 96

Streszczenie

Ryzyko powikłań zakrzepowych oraz krwotocznych u chorych na nowotwory, w szczególności nowotwory hematologiczne, jest w istotnym stopniu zwiększone. W przypadku szpiczaka mnogiego zaburzeniom hemostazy sprzyja produkcja paraprotein, przeciwciał o właściwościach prozakrzepowych oraz cytokin prozapalnych, nabyta oporność na aktywne białko C, jak również zwiększenie lub zmniejszenie aktywności niektórych czynników krzepnięcia w osoczu. Wprowadzenie do schematów leczenia szpiczaka inhibitorów angiogenezy znacznie zwiększyło liczbę powikłań zakrzepowych i stworzyło konieczność opracowania zaleceń dotyczących zapobiegania zakrzepicy w toku terapii tymi substancjami. Wśród zaburzeń krzepnięcia, które mogą towarzyszyć szpiczakowi mnogiemu, na szczególną uwagę zasługuje nabyty zespół von Willebranda.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, szpiczak mnogi, talidomid, lenalidomid.

Abstract

Risk of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with malignancies, especially of hematological origin, remains significantly increased. In multiple myeloma haemostatic abnormalities are aggravated by production of paraproteins, prothrombotic antibodies and proinflammatory cytokines, acquired resistance to activated protein C, as well as increased or decreased activity of different clotting factors. Introduction of angiogenesis inhibitors to the treatment of multiple myeloma further increased the number of thrombotic incidents. Recommendations of treatment and prophylaxis of thrombosis in course of therapy of multiple myeloma were therefore established. Acquired von Willebrand syndrome should be taken into consideration in patients with multiple myeloma who present with bleeding.

Key words: venous thromboembolism, multiple myeloma, thalidomide, lenalidomide.

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 97

WSTĘP

Choroby nowotworowe wywierają istotny wpływ na układ hemostazy, prowadząc do jego uogólnionej, zwykle subklinicznej aktywacji. Zarówno guzy lite, jak i nowotwory hematologiczne w znaczącym stopniu zwiększają ryzyko nie tylko zakrzepicy, ale również powikłań krwotocznych [Negaard i wsp. 2008, Ay i wsp. 2009]. Komórki nowotworowe zaburzają interakcje między poszczególnymi elementami układu hemostazy poprzez produkcję cząsteczek o właściwościach pro- lub antykoagulacyjnych, ekspresję cząsteczek adhezyjnych oraz wydzielanie cytokin prozapalnych [Falanga i wsp. 2003]. U wielu chorych na nowotwory obserwuje się nieprawidłowości w testach układu hemostazy, nawet przy braku klinicznych objawów zakrzepicy lub skazy krwotocznej [Eby 2007, Falanga i Rickles 2007, Negaard i wsp. 2008]. U większości pacjentów z nowotworami dochodzi do stałej podprogowej stymulacji układu krzepnięcia, która może mieć w badaniach laboratoryjnych cechy przewlekłego zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego, zwłaszcza w przypadku niektórych nowotworów hematologicznych [Falanga i Rickles 2007]. Aktywacja układu krzepnięcia prowadzi do generowania zwiększonej ilości trombiny, która może stanowić czynnik stymulujący wzrost nowotworu, poprzez promowanie angiogenezy oraz ochronne działanie fibryny na komórki nowotworowe [Ay i wsp. 2009].

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE

Ryzyko zakrzepicy żylnej u chorych na nowotwory rośnie 7–10-krotnie, a w przypadku nowotworów hematologicznych nawet 28-krotnie [Blom i wsp. 2005, Palumbo i wsp. 2008]. Nadkrzepliwości w nowotworach hematologicznych sprzyjają różne czynniki biologiczne. Są one skutkiem odpowiedzi zapalnej organizmu wywołanej nowotworem, mechanizmów związanych z samą aktywnością komórek nowotworowych, jak również stosowanych leków. Komórki nowotworowe wywierają efekt prokoagulacyjny poprzez ekspresję takich białek, jak czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*) czy prokoagulant nowotworowy (CP, *cancer procoagulant*), oraz uwalnianie cytokin prozapalnych i substancji angiogennych stymulujących płytki, leukocyty i komórki śródbłonka [Falanga i Marchetti 2009, Negaard i wsp. 2008].

Epizody zakrzepowe mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu hematologicznego, towarzyszyć mu lub pojawiać się w toku leczenia przeciwnowotworowego. Zakrzepica stanowi poważne powikłanie samej choroby i jej leczenia. W istotnym stopniu pogarsza rokowanie u pacjentów [Negaard i wsp. 2008, Ay i wsp. 2009]. Niezwykle ważną rolę odgrywają dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy, często występujące u pacjentów oddziałów onkologicznych (w tym wiek, unieruchomienie, wcześniejsze epizody zakrzepowo-zatorowe, zastój żylny, infekcje, stosowane leki, przebyte operacje, choroby

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 98

towarzyszące, np. zakażenia, cukrzyca, choroby układu krążenia) [Negaard i wsp. 2008, Palumbo i wsp. 2008]. Obecność centralnego cewnika żylnego zwiększa ryzyko klinicznie istotnej zakrzepicy żylnej u chorych na nowotwory hematologiczne nawet do 12% [Cortelezzi i wsp. 2005, Couban i wsp. 2005].

U chorych na szpiczaka większość epizodów zakrzepowych pojawia się w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a właściwie wszystkie – w ciągu pierwszych 12 miesięcy [Jiménez-Zepeda i Domínguez-Martínez 2006, Palumbo i wsp. 2008]. Wyniki analiz sugerują, że pacjenci z gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu są również narażeni na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, choć zapadalność jest wśród nich mniejsza niż w przypadku szpiczaka mnogiego [Kristinsson i wsp. 2008].

Patomechanizm zakrzepicy w przebiegu szpiczaka mnogiego, podobnie jak innych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza chłoniaków i ostrych białaczek, w tym białaczki promielocytowej), jest wciąż przedmiotem badań. Poza czynnikami wspólnymi dla wszystkich nowotworów do wzrostu ryzyka zakrzepicy w szpiczaku przyczyniają się pewne dodatkowe cechy, do których należy produkcja przeciwciał o właściwościach prozakrzepowych oraz nasilona produkcja cytokin prozapalnych (głównie interleukiny 6, czynnika martwicy nowotworów i białka C-reaktywnego) [Mussalam i wsp. 2009]. Dość często (u ok. 10% chorych) obserwuje się ponadto nabytą oporność na aktywne białko C, niezwiązaną z obecnością czynnika V Leiden, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy [Jiménez-Zepeda i Domínguez-Martínez 2006, Palumbo i wsp. 2008, Gieseler 2008, Mussalam i wsp. 2009]. Oporność ta jest wywołana prawdopodobnie powstawaniem autoprzeciwciał przeciw białku C [Jiménez-Zepeda i Domínguez-Martínez 2006, Gieseler 2008] i zanika w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie [Falanga i Marchetti 2009].

Dodatkowym mechanizmem prozakrzepowym jest produkcja paraprotein, które zwiększają lepkość krwi i zaburzają strukturę fibryny [Palumbo i wsp. 2008, Eby 2009].

U chorych na szpiczaka, zarówno przy rozpoznaniu, jak i w początkowych etapach leczenia, stwierdza się zwiększenie aktywności czynnika VIII, czynnika VW oraz poziomu D-dimerów. Może to być skutkiem prozapalnej aktywności komórek nowotworowych lub procesów neowaskularyzacji w szpiku kostnym i sprzyjać powikłaniom zakrzepowym [Auwerda i wsp. 2007, Eby 2009, Musallam i wsp. 2009]. W niektórych przypadkach szpiczaka obserwowano obecność antykoagulanta tocznia, niedobór białka C lub białka S [Auwerda i wsp. 2007, Eby 2009]. Sugeruje się, że udział w patomechanizmie zakrzepicy w szpiczaku mnogim może mieć również osłabienie fibrynolizy w toku chemioterapii [van Marion i wsp. 2005].

Procedura przeszczepienia komórek hematopoetycznych również zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory hematologiczne [Tsakiris i Tichelli 2009, Pihusch i wsp. 2002]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy u tych pacjentów są: chemioterapia mieloablacyjna, radioterapia całego ciała, przedłużony okres unieruchomienia, obecność cewnika centralnego oraz rezygnacja z profilaktyki przeciwzakrzepowej z powodu ryzyka małopłytkowości. W dwóch pracach retrospektywnych, obejmujących 589 i 1514 pacjentów poddanych procedurze przeszczepienia komórek hematopoetycznych (odpowiednio 128 i 147 z nich chorowało na szpiczaka mnogiego), większość opisywanych przypadków zakrzepicy żylnej wiązała się z obecnością cewnika centralnego [Gerber i wsp. 2008, Gonsalves i wsp. 2008]. Częstość objawowej zakrzepicy żylnej niezwiązanej z cewnikiem była istotnie większa w przypadku przeszczepienia alogenicznego niż autologicznego (2,42 *vs* 0,52%) [Gonsalves i wsp. 2008].

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 99

POWIKŁANIA LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Chemioterapia, leczenie hormonalne oraz stosowanie inhibitorów angiogenezy sprzyjają zwiększeniu częstości powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory [Zawilska i wsp. 2009]. Przed erą inhibitorów angiogenezy do powikłań zakrzepowych w toku leczenia dochodziło u 10% pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim [Falanga i Marchetti 2009]. Wprowadzenie do leczenia talidomidu i lenalidomidu oraz kojarzenie tych leków z chemioterapią i kortykosteroidami znacząco zwiększyło liczbę powikłań zakrzepowych w tej grupie pacjentów, choć mechanizm działania prozakrzepowego tych preparatów pozostaje nadal nieznany [Falanga i Marchetti 2009, El Accaoui i wsp. 2007]. Sugeruje się, że rolę odgrywa tu zmniejszenie ilości rozpuszczalnej trombomoduliny w osoczu, zwiększenie ekspresji receptora PAR-1 na komórkach śródbłonka oraz zwiększone stężenie czynnika VW i czynnika VIII [Gieseler 2008, Musallam i wsp. 2009].

Większość powikłań zakrzepowych pojawiających się w toku leczenia inhibitorami angiogenezy to zakrzepica żył głębokich w odcinku proksymalnym, niekiedy powikłana zatorowością płucną [Gieseler 2008]. W badaniach klinicznych częstość zakrzepicy żylnej w trakcie leczenia talidomidem w monoterapii nie przekraczała 4%, rosła jednak nawet do 30% w przypadku połączenia tego leku z deksametazonem [Minnema i wsp. 2004]. Efekt ten był silniej wyrażony u pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem niż w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie [Falanga i Marchetti 2009]. W metaanalizie prac klinicznych dotyczących stosowania talidomidu w leczeniu szpiczaka, która objęła ponad 3300 pacjentów, stwierdzono, że talidomid ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko zakrzepicy żylnej [El Accaoui i wsp. 2007]. Skojarzenie talidomidu z doksorubicyną i deksametazonem przy braku profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego skutkowało zwiększeniem odsetka powikłań zakrzepowych nawet do 58% [Baz i wsp. 2005].

Przypuszcza się, że na ryzyko zakrzepicy w czasie leczenia talidomidem mogą wpływać indywidualne czynniki genetyczne [Johnson i wsp. 2008]. Nabyta oporność na aktywne białko C zwiększa ryzyko zakrzepicy żył głębokich u pacjentów leczonych talidomidem w połączeniu z chemioterapią z 12 do 66% [Jiménez-Zepeda i Domínguez-Martínez 2006]. Poza nabytą opornością na aktywne białko C do istotnych statystycznie czynników ryzyka powikłań zakrzepowych podczas leczenia talidomidem i jego pochodnymi zalicza się czas od rozpoznania poniżej 6 miesięcy (lub poniżej 12 miesięcy), chorobę łańcuchów lekkich oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego [Gieseler 2008]. W badaniu z udziałem 49 chorych na szpiczaka mnogiego stwierdzono obecność wrodzonej lub nabytej trombofilii u 9 z 10 osób, u których doszło do zakrzepicy żylnej (heterozygotyczność względem mutacji czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G2021A, hiperhomocysteinemię, niedobór białka S, małopłytkowość indukowaną heparyną, niedobór antytrombiny III, przeciwciała antyfosfolipidowe), i tylko u 3 spośród pozostałych pacjentów, co sugeruje, że badania w kierunku nadkrzepliwości mogą w istotnym stopniu ułatwić identyfikację osób z grupy największego ryzyka [Talamo i wsp. 2009]. Nie zaleca się jednak rutynowego wykonywania testów laboratoryjnych w kierunku trombofilii przed włączeniem talidomidu.

Danych na temat związku lenalidomidu z zakrzepicą jest mniej, jednak z dostępnych prac wynika, że częstość zakrzepicy żylnej u pacjentów z nawrotem szpiczaka lub opor-

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 100

nością na leczenie otrzymujących lenalidomid w monoterapii wynosi ok. 3%, natomiast skojarzenie tego leku z deksametazonem znacząco ten odsetek zwiększa (do ok. 12––15%, zarówno w przypadku świeżego rozpoznania szpiczaka, jak i nawrotu lub oporności na leczenie) [Dimopoulos i wsp. 2007, Menon i wsp. 2008, Richardson i wsp. 2006, Weber i wsp. 2006, Weber i wsp. 2007]. Nie stwierdzono natomiast wzrostu ryzyka powikłań zakrzepowych podczas terapii bortezomibem, a w pracach oceniających leczenie lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem zaobserwowano nawet mniejszą częstość zakrzepicy żylnej [Harousseau i wsp. 2006, Jagannath i wsp. 2004, Palumbo i wsp. 2007, Richardson i wsp. 2005, San Miguel i wsp. 2008]. Możliwe, że bortezomib zmniejsza ryzyko zakrzepicy poprzez osłabienie aktywacji płytek pod wpływem ADP i kolagenu [Zangari i wsp. 2008].

W piśmiennictwie można również znaleźć opisy przypadków zakrzepicy tętniczej podczas leczenia inhibitorami angiogenezy (w większości występujące dość szybko po rozpoczęciu terapii i w nietypowej lokalizacji), jednak badania kliniczne z udziałem większych grup pacjentów nie wykazały zwiększenia ryzyka zakrzepicy tętniczej podczas leczenia talidomidem ani lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem [Martin i Vij 2009].

Erytropoetyna stosowana wspomagająco u chorych na szpiczaka mnogiego z wtórną niedokrwistością może zwiększać ryzyko zakrzepicy poprzez nasilenie ekspresji czynnika tkankowego oraz hamowanie fibrynolizy [Musallam i wsp. 2009]. Wyniki opublikowanej w 2008 roku metaanalizy wskazują na zwiększenie odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wzrost umieralności wśród chorych na nowotwory leczonych czynnikami stymulującymi erytropoezę [Bennett i wsp. 2008]. Wyniki prowadzonych badań z udziałem chorych na szpiczaka leczonych erytropoetyną nie są jednak spójne i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu leków stymulujących erytropoezę na całkowite przeżycie pacjentów oraz ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [Menon i wsp. 2008, Niesvizky i wsp. 2006, Katodritou i wsp. 2009]. Światowe wytyczne dotyczące stosowania czynników stymulujących erytropoezę zalecają ostrożność u pacjentów z grupy ryzyka powikłań zakrzepowych, w szczególności u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem/lenalidomidem w terapii skojarzonej z doksorubicyną lub deksametazonem [Greil i wsp. 2008, Rizzo i wsp. 2008].

PROFILAKTYKA I LECZENIE ZAKRZEPICY

Badania kliniczne nad zapobieganiem i leczeniem zakrzepicy w chorobach nowotworowych dotyczą w większości guzów litych, stąd niewiele jest danych pochodzących z odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych, które pozwalają na sformułowanie zaleceń postępowania mającego na celu zmniejszenie liczby powikłań zakrzepowych w nowotworach hematologicznych. W polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podkreśla się rolę właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory złośliwe, u których zaistnieją dodatkowe czynniki ryzyka (operacja, unieruchomienie, hospitalizacja). Zaleca się w nich również rutynową profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych otrzymujących ambulatoryjnie chemioterapię w skojarzeniu z talidomidem lub lenalidomidem [Zawilska i wsp. 2009]. Nie zaleca się natomiast rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 101

z założonym cewnikiem centralnym, jeżeli brak dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy [Zawilska i wsp. 2009].

Ponadto nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów otrzymujących talidomid lub lenalidomid w monoterapii [Palumbo i wsp. 2008]. Optymalna strategia profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych inhibitorami angiogenezy w skojarzeniu z chemioterapią pozostaje przedmiotem dyskusji. Wykazano, że zastosowanie aspiryny w małych dawkach znacząco zmniejsza ryzyko zakrzepicy żylnej u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem/lenalidomidem w schematach skojarzonych, co można tłumaczyć nadmierną aktywnością czynnika VW oraz nasiloną agregacją płytek w mechanizmie zakrzepicy w tej grupie pacjentów [Baz i wsp. 2005, Niesvizky i wsp. 2007, Menon i wsp. 2008]. Sugerowano również, że skuteczność aspiryny u chorych leczonych talidomidem może być efektem zmniejszenia stężenia czynnika martwicy nowotworów α (TNF-α) we krwi w wyniku jej stosowania [Johnson i wsp. 2008]. Wykazano także skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych oraz warfaryny w dawkach terapeutycznych [Minnema i wsp. 2004, Eby 2009, Gieseler 2008]. Stosowanie warfaryny w małych dawkach nie było wystarczająco skuteczne [Minnema i wsp. 2004, Couban i wsp. 2005, Palumbo i wsp. 2008]. Trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów Xa oraz inhibitorów trombiny w tym wskazaniu.

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka [Palumbo i wsp. 2008] u pacjentów z maksimum jednym czynnikiem ryzyka, którzy nie otrzymują deksametazonu w dużych dawkach, doksorubicyny ani chemioterapii skojarzonej, należy rozważyć stosowanie aspiryny w małych dawkach, natomiast w grupie zwiększonego ryzyka (zakrzepica żylna w wywiadzie, wrodzona lub nabyta trombofilia, przebyta operacja, leczenie erytropoetyną, leczenie talidomidem lub lenalidomidem w terapii skojarzonej) – heparyny drobnocząsteczkowej w dawce równoważnej 40 mg enoksaparyny na dobę lub warfaryny, z intencją utrzymania INR w zakresie 2,0–3,0. Stosowanie warfaryny jest jednak poparte mniejszą liczbą danych klinicznych i wiąże się z większym ryzykiem powikłań krwotocznych. Wykorzystanie metod mechanicznych nie było przedmiotem odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych, jednak może być alternatywą w przypadku przeciwwskazań do stosowania leków przeciwkrzepliwych (np. aktywnego krwawienia).

Znaczenie testów laboratoryjnych układu hemostazy w ocenie ryzyka zakrzepicy pozostaje niejasne. Nie ma prac opisujących jednoznacznie rolę poszczególnych testów układu hemostazy w przewidywaniu ryzyka powikłań zakrzepowych [Auwerda i wsp. 2007]. W opublikowanej w 2009 roku prospektywnej analizie 821 chorych na nowotwory stwierdzono, że często obserwowane zwiększenie stężenia osoczowych markerów globalnej aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy (fragmentów F1+2 protrombiny oraz D-dimerów) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żylnej [Ay i wsp. 2009]. Potwierdzenie tych doniesień w kolejnych publikacjach może mieć istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji klinicznych, zwłaszcza w kontekście wyników prospektywnych badań klinicznych z udziałem chorych bez nowotworu, u których poziom D-dimerów okazał się czynnikiem predykcyjnym nawrotu zakrzepicy [Palareti i wsp. 2003]. Identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy lub jej nawrotu pomoże w ustalaniu indywidualnych wskazań do leczenia profilaktycznego i tym samym w zmniejszeniu liczby powikłań krwotocznych antykoagulacji.

Z uwagi na nieliczne i niepełne dane na temat mechanizmów zakrzepicy w przebiegu szpiczaka mnogiego eksperci nie zalecają opierania decyzji klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia epizodów zakrzepowych na wynikach przesiewowych testów la-

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 102

boratoryjnych [Gieseler 2008, Eby 2009]. W leczeniu zakrzepicy żylnej w pierwszej linii należy stosować heparynę drobnocząsteczkową w dawkach terapeutycznych, jednak optymalny czas leczenia pozostaje nieznany [Palumbo i wsp. 2008]. W przypadku terapii talidomidem lub lenalidomidem lek należy odstawić do czasu uzyskania pełnego efektu antykoagulacyjnego [Palumbo i wsp. 2008]. Ryzyko nawrotu zakrzepicy u chorych na nowotwory w pierwszym roku po przerwaniu antykoagulacji przekracza 10%, a długotrwałe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej zmniejsza to ryzyko skuteczniej niż warfaryna oraz jest bezpieczniejsze dla pacjenta [Baglin i wsp. 2003, Lee i wsp. 2003]. Sugeruje się, aby u chorych na nowotwory po pierwszym epizodzie zakrzepicy żylnej przez 3–6 miesięcy podawać podskórnie heparynę drobnocząsteczkową, a następnie stosować wtórną profilaktykę bezterminowo lub do czasu wyleczenia nowotworu [Zawilska i wsp. 2009]. Grupa polskich ekspertów zaleca stosowanie przez pierwszy miesiąc leczenia heparyny drobnocząsteczkowej w pełnej dawce terapeutycznej, przez pięć kolejnych w dawce równej ok. 75–80% dawki terapeutycznej, a następnie podawanie połowy dawki terapeutycznej heparyny drobnocząsteczkowej lub u chorych z wyleczonym procesem nowotworowym doustnego antykoagulantu [Tomkowski i wsp. 2009].

Bardzo istotne znaczenie ma odpowiednia edukacja pacjentów dotycząca objawów zakrzepicy żylnej, konieczności niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich zaobserwowania, jak również systematycznego przyjmowania zaleconych leków przeciwkrzepliwych.

POWIKŁANIA KRWOTOCZNE

Chorzy na szpiczaka mnogiego są narażeni na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, choć istotne klinicznie krwawienia występują u nich stosunkowo rzadko. W pracach retrospektywnych częstość wszystkich krwawień u chorych na szpiczaka mnogiego szacuje się na 7–36%, w przypadku makroglobulinemii Waldenströma na 17%, a dla pierwotnej amyloidozy na ok. 15% [Eby 2007, Gieseler 2008, Eby 2009].

Przyczyny objawów krwotocznych u chorych hematologicznych są złożone. Dowiedziono, że komórki niektórych nowotworów hematologicznych wykazują ekspresję enzymów fibrynolitycznych i proteolitycznych [Falanga i Marchetti 2009]. W przypadku szpiczaka mnogiego zwiększone ryzyko krwawień spowodowane jest przede wszystkim nadmierną lepkością krwi, obecnością patologicznych paraprotein, jak również towarzyszącymi nabytymi zaburzeniami krzepnięcia (np. nabytym zespołem von Willebranda, zaburzeniami krzepnięcia osoczowego towarzyszącymi amyloidozie) [Gieseler 2008, Eby 2009]. Dodatkowo w wyniku nacieczenia szpiku, niewydolności nerek lub stosowanego leczenia może dochodzić do małopłytkowości. Małopłytkowość w przebiegu szpiczaka mnogiego zwykle jest łagodna, jednak jest to czynnik niekorzystnie rokujący w odniesieniu do całkowitego przeżycia [Eby 2009]. Warto zwrócić uwagę, że opisywano przypadki małopłytkowości rzekomej (pseudotrombocytopenii) spowodowanej obecnością białka M, która ustępowała w toku skutecznego leczenia przeciwnowotworowego [Eby 2009].

Najczęstszą nieprawidłowością w testach układu hemostazy jest przedłużenie czasu trombinowego spowodowane zaburzeniem polimeryzacji fibryny przez paraproteiny

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 103

[Gieseler 2008, Eby 2009]. U wielu pacjentów obserwuje się ponadto przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji aPTT oraz czasu protrombinowego (PT). W przebiegu szpiczaka mnogiego (oraz makroglobulinemii Waldenströma) może dochodzić do nabytej trombocytopatii, która wyraża się w badaniach laboratoryjnych przedłużeniem czasu krwawienia i nieprawidłowościami w testach agregacji płytek krwi. Zaburzenie czynności płytek jest prawdopodobnie skutkiem interakcji paraprotein z glikoproteinami błony płytek krwi i polega na upośledzeniu procesu adhezji i agregacji [Gieseler 2008]. Trombocytopatia bywa również efektem niewydolności nerek. Obecność paraprotein może dodatkowo zaburzać fizjologiczne funkcje ściany naczyniowej, co bywa przyczyną skazy o charakterze naczyniowym [Eby i Blinder 2003].

Nabyty zespół von Willebranda jest skazą krwotoczną wtórną do wielu jednostek chorobowych, w większości nowotworów hematologicznych. Najwięcej przypadków opisano w przebiegu gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu oraz nadpłytkowości samoistnej, jednak szpiczak mnogi i makroglobulinemia Waldenströma również łączą się ze zwiększonym ryzykiem tego powikłania [Federici i wsp. 2001, Franchini i Lippi 2007]. Nabyty zespół von Willebranda jest spowodowany obecnością autoprzeciwciał neutralizujących czynnik von Willebranda lub zwiększających jego klirens, absorpcją czynnika von Willebranda na komórkach nowotworowych lub jego zmniejszoną syntezą [Federici i wsp. 2001, Franchini i Lippi 2007]. U chorych na szpiczaka mnogiego nabyty zespół von Willebranda może być spowodowany obecnością przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi von Willebranda lub jego selektywną absorpcją na powierzchni plazmocytów [Federici i wsp. 2001, Franchini i Lippi 2007].

Nabyty zespół von Willebranda zwykle objawia się krwawieniami śluzówkowymi oraz pourazowymi; jest to skaza krwotoczna zbyt rzadko wykrywana i niedorejestrowana. Można ją podejrzewać na podstawie przedłużenia czasu krwawienia (lub czasu okluzji mierzonego w aparacie PFA-100) albo niewielkiego przedłużenia aPTT, natomiast potwierdzić na podstawie obniżenia aktywności czynnika VW w osoczu (mierzonej jako aktywność kofaktora rystocetyny lub w teście wiązania kolagenu). Aktywność czynnika VIII może być prawidłowa lub zmniejszona w niewielkim stopniu. W odróżnieniu od postaci wrodzonej objawy krwotoczne mają charakter nabyty, a wywiad rodzinny w kierunku objawów skazy krwotocznej jest ujemny. W testach laboratoryjnych pomocne jest oznaczenie stężenia propeptydu czynnika VW (w nabytej postaci choroby zwykle prawidłowe lub zwiększone) oraz wykrycie przeciwciał przeciw czynnikowi von Willebranda [Federici i wsp. 2001, Franchini i Lippi 2007, Zdziarska i wsp. 2008].

Leczenie krwawień w przebiegu nabytego zespołu von Willebranda jest trudne. Odpowiedź na leki pierwszego rzutu (desmopresynę i koncentraty czynnika VIII bogate w czynnik von Willebranda) bywa słaba lub krótkotrwała, co zmusza do zastosowania dożylnych immunoglobulin, a w przypadku ich nieskuteczności – prób powstrzymania krwawień za pomocą plazmaferez lub rekombinowanego, aktywnego czynnika VII [Federici i wsp. 2001, Franchini i Lippi 2007, Falanga & Rickles 2007]. Przy skutecznym leczeniu choroby podstawowej zwykle dochodzi do remisji [Eby 2009].

Zwiększoną częstość występowania nabytych zaburzeń krzepnięcia obserwuje się w przypadku pierwotnej amyloidozy. W grupach chorych z amyloidozą notowano nawet 25–41% powikłań krwotocznych (zwykle krwawień o niewielkim nasileniu, jednak sporadycznie również poważnych krwotoków). Podobnie częstość odchyleń w podstawowych testach układu hemostazy była bardzo znacząca i sięgała w różnych seriach przypadków nawet 65% dla aPTT, 26% dla PT i 88% dla TT [Eby 2009]. Charaktery-

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 104

stycznym dla pierwotnej amyloidozy zaburzeniem hemostazy osoczowej jest nabyty niedobór czynnika X krzepnięcia, wykrywany w 2,5–25% przypadków [Eby 2009]. Nie jest on wynikiem obecności inhibitora czynnika X, lecz prawdopodobnie efektem absorpcji tego białka na fibrylach amyloidu, a tendencja do krwawień słabo koreluje z resztkową aktywnością czynnika X w osoczu [Greipp i wsp. 1981, Eby 2009]. Pierwotnej amyloidozie mogą ponadto towarzyszyć niedobory innych czynników krzepnięcia: IX, VII, V i II [Greipp i wsp. 1981], jak również krwawienia w wyniku patologicznego nasilenia fibrynolizy, wywołanego prawdopodobnie przez zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu w wyniku interakcji z białkiem amyloidu [Bouma i wsp. 2007]. Opisywano pojedyncze przypadki nabytej hemofilii (nabytego niedoboru czynnika VIII krzepnięcia) w przebiegu amyloidozy, makroglobulinemii Waldenströma i szpiczaka mnogiego [Loftus i Arnold 1994]. Obserwowano również przypadki krwawień wywołanych obecnością białka M o aktywności inhibitora trombiny lub czynnika VIII oraz białek o aktywności podobnej do heparyny [Eby 2009].

U chorych z zaburzeniami czynności płytek krwi i nabytym zespołem von Willebranda należy unikać stosowania aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podając heparynę, należy mieć na uwadze ryzyko małopłytkowości poheparynowej oraz pamiętać o ryzyku kumulacji leku i zwiększonej liczby krwawień u pacjentów z niewydolnością nerek. Warfaryny nie należy stosować w przypadku dużego ryzyka małopłytkowości. Czas leczenia profilaktycznego zwykle nie powinien przekraczać 4–6 miesięcy, przy czym bywa on przedłużany w przypadku utrzymywania się dodatkowych czynników ryzyka [Palumbo i wsp. 2008].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia hemostazy w przebiegu szpiczaka mnogiego mają złożony charakter, a ich mechanizm nie został jeszcze do końca poznany. Stosowanie inhibitorów angiogenezy i ich kojarzenie z innymi lekami o działaniu przeciwnowotworowym poprawiło wyniki leczenia szpiczaka, jednak zwiększyło liczbę powikłań zakrzepowych. Optymalne strategie profilaktyki i leczenia zakrzepicy pozostają przedmiotem badań.

Krwawienia u chorych na szpiczaka mnogiego mogą być skutkiem zaburzeń zarówno hemostazy pierwotnej, jak i wtórnej, w tym również układu fibrynolizy. Mogą dodatkowo ulegać nasileniu w przebiegu współistniejącej niewydolności nerek. W różnicowaniu przyczyn objawów krwotocznych należy zawsze mieć na uwadze nabyty zespół von Willebranda i wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, aby go wykluczyć.

Piśmiennictwo

Auwerda J.J., Sonneveld P., de Maat M.P., Leebeek F.W. *Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Haematologica 2007; 92 (2): 27980.

Ay C., Vormittag R., Dunkler D., Simanek R., Chiriac A.L., Drach J., Quehenberger P., Wagner O., Zielinski C., Pabinger I. *D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study*. J Clin Oncol 2009; 27 (25): 4124–4129.

Baglin T., Luddington R., Brown K., Baglin C. *Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study*. Lancet 2003; 362: 523–526.

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 105

Baz R., Li L., Kottke-Marchant K., Srkalovic G., McGowan B., Yiannaki E., Karam M.A., Faiman B., Jawde R.A., Andresen S., Zeldis J., Hussein M.A. *The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1568–1574.

Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKoy J.M., Edwards B.J., Tigue C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. *Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia*. JAMA 2008; 299: 914–924.

Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis*. JAMA 2005; 293: 715–722.

Bouma B., Maas C., Hazenberg B.P., Lokhorst H.M., Gebbink M.F. *Increased plasmin-alpha2-antiplasmin levels indicate activation of the fibrinolytic system in systemic amyloidosis*. J Thromb Haemost 2007; 5 (6): 1139–1142.

Cortelezzi A., Moia M., Falanga A., Pogliani E.M., Agnelli G., Bonizzoni E., Gussoni G., Barbui T., Mannucci P.M.; CATHEM Study Group. *Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study*. Br J Haematol 2005; 129: 811–817.

Couban S., Goodyear M., Burnell M., Dolan S., Wasi P., Barnes D., Macleod D., Burton E., Andreou P., Anderson D.R. *Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer*. J Clin Oncol 2005; 23: 4063–4069.

Dimopoulos M., Spencer A., Attal M., Prince H.M., Harousseau J.L., Dmoszynska A., San Miguel J., Hellmann A., Facon T., Foà R., Corso A., Masliak Z., Olesnyckyj M., Yu Z., Patin J., Zeldis J.B, Knight R.D. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 2007; 357: 2123–2132.

Eby C. *Bleeding and Thrombosis Risks in Plasma Cell Dyscrasias*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 158–164.

Eby C. *Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias*. Br J Haematol 2009; 145 (2): 151–163.

Eby C., Blinder M. *Hemostatic complications associated with paraproteinemias*. Curr Hematol Rep 2003; 2 (5): 388–394.

El Accaoui R.N., Shamseddeen W.A., Taher A.T. *Thalidomide and thrombosis: A meta-analysis*. Thromb Haemost 2007; 97: 1031–1036.

Falanga A., Marchetti M. *Venous Thromboembolism in the Hematologic Malignancies*. J Clin Oncol 2009; 27 (29): 4848–4857.

Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D. *Clotting mechanisms and cancer: Implications in thrombus formation and tumor progression*. Clin Adv Hematol Oncol 2003; 1: 673–678.

Falanga A., Rickles F.R. *Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 165–171.

Federici A.B., Rand J.H., Mannucci P.M. *Acquired von Willebrand syndrome: an important bleeding complication to be considered in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders*. Hematol J 2001; 2 (6): 358–362.

Franchini M., Lippi G. *Acquired von Willebrand syndrome: an update*. Am J Hematol 2007; 82 (5): 368–375.

Gerber D.E., Segal J.B., Levy M.Y., Kane J., Jones R.J., Streiff M.B. *The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Implications for VTE prevention*. Blood 2008; 112: 504–510.

Gieseler F. *Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivates*. Thromb Haemost 2008; 99 (6): 1001–1007.

Gonsalves A., Carrier M., Wells P.S., McDiarmid S.A., Huebsch L.B., Allan D.S. *Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation*. J Thromb Haemost 2008; 6: 1468–1473.

Greil R., Thödtman R., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patients: ESMO recommendations for use. Ann Oncol 2008; 19 Suppl 2: ii113–115.

Greipp P., Kyle R., Bowie E. *Factor-X deficiency in amyloidosis: a critical review*. Am J Hematol 1981; 11 (4): 443–450.

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 106

Harousseau J.–L., Attal M., Leleu X., Troncy J., Pegourie B., Stoppa A.M., Hulin C., Benboubker L., Fuzibet J.G., Renaud M., Moreau P., Avet-Loiseau H. *Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of an IFM phase II study*. Haematologica 2006; 91: 1498–1505.

Jagannath S., Barlogie B., Berenson J., Siegel D., Irwin D., Richardson P.G., Niesvizky R., Alexanian R., Limentani S.A., Alsina M., Adams J., Kauffman M., Esseltine D.L., Schenkein D.P., Anderson K.C. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol 2004; 127: 165–172.

Jiménez-Zepeda V.H., Domínguez-Martínez V.J. *Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients*. Thromb J 2006; 4: 11.

Johnson D.C., Corthals S., Ramos C., Hoering A., Cocks K., Dickens N.J., Haessler J., Goldschmidt H., Child J.A., Bell S.E., Jackson G., Baris D., Rajkumar S.V., Davies F.E., Durie B.G., Crowley J., Sonneveld P., Van Ness B., Morgan G.J. *Genetic associations with thalidomide mediated venous thrombotic events in myeloma identified using targeted genotyping*. Blood 2008; 112: 4924–4934.

Katodritou E., Dimopoulos M.A., Zervas K., Terpos E. *Update on the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for the management of anemia of multiple myeloma and lymphoma*. Cancer Treat Rev 2009; 35 (8): 738–743.

Kristinsson S.Y., Fears T.R., Gridley G., Turesson I., Mellqvist U.H., Björkholm M., Landgren O. *Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma.* Blood 2008; 112 (9): 3582–3586.

Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M.B., Rickles F.R., Julian J.A., Haley S., Kovacs M.J., Gent M. *Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer*. N Engl J Med 2003; 349: 146–153.Loftus L.S., Arnold W.N. *Acquired hemophilia in a patient with myeloma*. West J Med 1994; 160 (2): 173––176.

Martin M.G., Vij R. *Arterial thrombosis with immunomodulatory derivatives in the treatment of multiple myeloma: a single-center case series and review of the literature.* Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9 (4): 320–323.

Menon S.P., Rajkumar S.V., Lacy M., Falco P., Palumbo A. *Thromboembolic events with lenalidomide--based therapy for multiple myeloma*. Cancer 2008; 112: 1522–1528.

Minnema M.C., Breitkreutz I., Auwerda J.J., van der Holt B., Cremer F.W., van Marion A.M., Westveer P.H., Sonneveld P., Goldschmidt H., Lokhorst H.M. *Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy*. Leukemia 2004; 18: 2044–2046.

Musallam K.M., Dahdaleh F.S., Shamseddine A.I., Taher A.T. *Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy*. Thromb Res 2009; 123 (5): 679–686.

Negaard H.F., Iversen P.O., Østenstad B., Iversen N., Holme P.A., Sandset P.M. *Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor*. Thromb Haemost. 2008; 99 (6): 1040–1048.

Niesvizky R., Martínez-Baños D., Jalbrzikowski J., Christos P., Furst J., De Sancho M., Mark T., Pearse R., Mazumdar M., Zafar F., Pekle K., Leonard J., Jayabalan D., Coleman M. *Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma*. Leuk Lymphoma 2007; 48 (12): 2330–2337.

Niesvizky R., Spencer A., Wang M., Weber D., Chen C., Dimopoulos M.A., Yu Z., Delap R., Zeldis J., Knight R.D. *Increased risk of thrombosis with lenalidomide in combination with dexamethasone and erythropoietin.* J Clin Oncol (Suppl.) 2006; 24: 7506.

Palareti G., Legnani C., Cosmi B., Valdré L., Lunghi B., Bernardi F., Coccheri S. *Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia*. Circulation 2003; 108: 313–318.

Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Richardson P.G., San Miguel J., Barlogie B., Harousseau J., Zonder J.A., Cavo M., Zangari M., Attal M., Belch A., Knop S., Joshua D., Sezer O., Ludwig H., Vesole D., Bladé J., Kyle R., Westin J., Weber D., Bringhen S., Niesvizky R., Waage A., von Lilienfeld-Toal M., Lonial S., Morgan G.J., Orlowski R.Z., Shimizu K., Anderson K.C., Boccadoro M., Durie B.G., Sonneveld P., Hussein M.A.;

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 107

International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22 (2): 414–423.

Pihusch R., Salat C., Schmidt E., Göhring P., Pihusch M., Hiller E., Holler E., Kolb H.J. *Hemostatic complications in bone marrow transplantation: A retrospective analysis of 447 patients*. Transplantation 2002; 74: 1303–1309.

Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., Irwin D., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L., Ben-Yehuda D., Lonial S., Goldschmidt H., Reece D., San-Miguel J.F., Bladé J., Boccadoro M., Cavenagh J., Dalton W.S., Boral A.L., Esseltine D.L., Porter J.B., Schenkein D., Anderson K.C. *Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med 2005; 352: 2487–2498.

Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S., Jagannath S., Zeldenrust S.R., Alsina M., Schlossman R.L., Rajkumar S.V., Desikan K.R., Hideshima T., Munshi N.C., Kelly-Colson K., Doss D., McKenney M.L., Gorelik S., Warren D., Freeman A., Rich R., Wu A., Olesnyckyj M., Wride K., Dalton W.S., Zeldis J., Knight R., Weller E., Anderson K.C. *A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood 2006; 108: 3458–3464.

Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L., Seidenfeld J., Bohlius J., Bennett C.L., Cella D.F., Djulbegovic B., Goode M.J., Jakubowski A.A., Rarick M.U., Regan D.H., Lichtin A.E. *Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. Blood 2008; 111 (1): 25–41.

San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., Dmoszynska A., Abdulkadyrov K.M., Schots R., Jiang B., Mateos M.V., Anderson K.C., Esseltine D.L., Liu K., Cakana A., van de Velde H., Richardson P.G. *VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. N Engl J Med 2008; 359: 906–917.

Talamo G.P., Ibrahim S., Claxton D., Tricot G.J., Fink L.M., Zangari M. *Hypercoagulable states in patients with multiple myeloma can affect the thalidomide-associated venous thromboembolism*. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20 (5): 337–339.

Tomkowski W.Z., Zawilska K., Chęciński P., Jawień A., Chmielewski D., Kuca P. *Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej* „Konsensus Polski – aktualizacja styczeń 2009". Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. Prz Flebol 2009; 17 (1): 1–22.

Tsakiris D.A., Tichelli A. *Thrombotic complications after haematopoietic stem cell transplantation: Early and late effects*. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 137–145.

van Marion A.M.W., Auwerda J.J.A., Minnema M.C., van Oosterom R., Adelmeijer J., de Groot P.G., Leebeek F.W., Sonneveld P., Lokhorst H.M., Lisman T. *Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis*. Thromb Haemost 2005; 94: 1341–1343.

Weber D., Wang M., Chen C., Belch A., Stadtmauer E.A., Niesvisky R., Yu Z., Olesnyckyj M., Zeldis J., Knight R.D., Dimopoulos M. *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of 2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function* [abstract]. ASH Annu Meet Abstr 2006; 108: 3547.

Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer E.A., Siegel D., Borrello I., Rajkumar S.V., Chanan-Khan A.A., Lonial S., Yu Z., Patin J., Olesnyckyj M., Zeldis J.B., Knight R.D. *Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. N Engl J Med 2007; 357: 2133–2142.

Zangari M., Guerrero J., Cavallo F., Prasad H.K., Esseltine D., Fink L. *Hemostatic effects of bortezomib treatment in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.* Haematologica 2008; 93 (6): 953–954.

Zawilska K., Jaeschke R., Tomkowski W., Mayzner-Zawadzka E., Niżankowski R., Olejek A., Pasierski T., Torbicki T., Undas A., Jawień A., Gajewski P., Sznajd J., Brożek J. *Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2009*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2009; 119: suppl. 1.

Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Podolak-Dawidziak M., Windyga J., Zawilska K. *Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008.* Med Prakt 2008; wyd. specj. 12.

r7_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 108

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 109

8

Tomasz P. Stompór

Nerkowe manifestacje szpiczaka mnogiego

Renal involvement in multiple myeloma

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 110

Streszczenie

W rozdziale omówiono spektrum manifestacji klinicznych i obrazów morfologicznych spotykanych w nerkach w przebiegu szpiczaka mnogiego. Szczególną uwagę zwrócono na mechanizmy rozwoju zmian nerkowych oraz zależność pomiędzy lokalizacją zmian w poszczególnych strukturach nefronu i ich konsekwencjami klinicznymi. Omówiono także najczęstsze nerkowe efekty jatrogenne rozwijające się podczas leczenia choroby podstawowej. W rozdziale podkreślony został fakt, że rodzaj i stopień zajęcia nerek w istotny sposób wpływa na rokowanie chorych na szpiczaka, lecz manifestacje nerkowe nie stanowią przeciwwskazań do wdrożenia większości możliwych form leczenia tej choroby. Przedyskutowano także niektóre sposoby leczenia szpiczaka, stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania nefrologów: plazmaferezę, dializę, dializę z zastosowaniem błon przepuszczalnych dla łańcuchów lekkich oraz przeszczepianie nerek.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, zajęcie nerek w szpiczaku, nefropatia szpiczakowa, przewlekła choroba nerek, ostre uszkodzenie nerek, białkomocz, zespół nerczycowy, dializa.

Abstract

In this chapter the whole spectrum of myeloma-related kidney involvement has been discussed, including both clinical manifestations and pathological variants of a disease. Special attention has been paid on the mechanisms of development of kidney damage and associations between involvement of certain renal structures and its clinical manifestations. Most frequent iatrogenic consequences for the kidney in the course of treatment of myeloma were also discussed. It has been emphasized that although kidney damage due to myeloma may significantly and adversely impact on overall prognosis of the disease, the kidney manifestations should not be considered as contraindications for any known treatment of a disease. Finally, some methods of therapy that are of special interest for nephrologist, such as plasma exchange, dialysis, high cut-off membrane dialysis and kidney transplantation were also discussed.

Key words: multiple myeloma, renal involvement in myeloma, myeloma nephropathy, chronic kidney disease, acute kidney injury, proteinuria, nephrotic syndrome, dialysis.

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 111

WSTĘP

Objawy nerkowe występują u ok. 50% chorych na szpiczaka, na różnych etapach tej choroby. Analizując spektrum zmian nerkowych w szpiczaku mnogim, można odnieść wrażenie, że w tej jednej chorobie odbija się niemal cała nefrologia. Znajdziemy tu bowiem zarówno wszystkie możliwe manifestacje kliniczne chorób nerek, jak i całą gamę obrazów histopatologicznych. Zmiany nerkowe w szpiczaku są zatem „nefrologią w pigułce" i omawiając je, nie sposób oprzeć się fascynacji ich złożonością i różnorodnością (co jest uczuciem niecodziennym, biorąc pod uwagę, że mamy do czynienia z groźną dla życia chorobą nowotworową).

Dyskusja na temat zmian nerkowych towarzyszących szpiczakowi powinna się dokonać na dwóch płaszczyznach: manifestacji klinicznych i postaci histopatologicznych (co bezpośrednio wiąże się z patomechanizmem rozwoju poszczególnych zmian) – ze zwróceniem uwagi na związki pomiędzy tymi dwoma aspektami choroby. W niniejszym rozdziale przyjęto formułę omówienia nerkowych manifestacji choroby, począwszy od kłębuszka, postępując następnie wzdłuż kolejnych odcinków nefronu. Listę zmian nerkowych w przebiegu szpiczaka zawarto w tab. 8.1 (przy czym nie wyczerpuje ona zapewne wszystkich możliwych manifestacji nerkowych tej choroby).

MANIFESTACJE KLINICZNE ZAJĘCIA NEREK W PRZEBIEGU SZPICZAKA

Niewydolność nerek występuje z częstością od 25 do nawet 70% chorych na szpiczaka (z różną częstością w różnych postaciach histopatologicznych zajęcia tego narządu). Rozbieżność ta jest wywołana różnym definiowaniem pojęcia niewydolności nerek, różnymi sposobami pomiaru czynności nerek (kreatynina, wyliczanie współczynnika przesączania kłębuszkowego lub jego rzeczywisty pomiar za pomocą badań klirensowych) oraz nieostrym rozróżnianiem pomiędzy niewydolnością przewlekłą (wg aktualnej nomenklatury – PChN, przewlekłą chorobą nerek) i ostrą (nazywaną obecnie ostrym uszkodzeniem nerek – AKI, *acute kidney injury*). Co więcej, dynamiczny przebieg choroby oraz wielokierunkowy wpływ szpiczaka mnogiego na nerki sprawiają, że tradycyjny podział na przewlekły lub ostry charakter uszkodzenia nie w pełni przystaje do tej choroby.

Wystąpienie niewydolności nerek zawsze wiąże się z istotnym pogorszeniem rokowania – mediana przeżycia pacjentów z poziomem kreatyniny < 1,4 mg/dl wynosi ponad 3,5 roku, podczas gdy przy wartości tego parametru przekraczającej 2 mg/dl obniża się do około pół roku. Tradycyjnie uważa się, że niewydolność nerek jest drugą po zakażeniach bezpośrednią przyczyną zgonu w szpiczaku. Co jednak warto szczególnie podkreślić, ten negatywny wpływ na rokowanie udaje się zniwelować, jeżeli uda się uzys-

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 112

Występujące często (co najmniej u 10% chorych z zajęciem nerek)
nefropatia wałeczkowa („nerka szpiczakowa")
amyloidoza
choroba depozytów łańcuchów lekkich
ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek; ostra martwica cewek nerkowych
postacie mieszane (najczęściej nefropatia wałeczkowa z ostrą martwicą cewek nerkowych lub chorobą depozytów łańcuchów lekkich)
Występujące rzadko
tubulopatie proksymalne wywołane łańcuchami lekkimi
nefropatia hiperkalcemiczna
ostra nefropatia dnawa/zespół rozpadu guza
nefropatia zaporowa
rzadkie manifestacje kłębuszkowe: choroba depozytów łańcuchów ciężkich* nefropatia włókienkowa i immunotaktoidalna, glomerulopatia z krioglobulinami, nefropatia błoniasta, mikroangiopatia zakrzepowa
zespół nadlepkości*
bezpośrednie naciekanie nerek*
jatrogenne uszkodzenie nerek: kontrast, bisfosfoniany, lenalidomid, przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
* spotykane głównie w makroglobulinemii Waldenströma

Tab. 8.1. Spektrum zmian spotykanych w nerkach w przebiegu szpiczaka mnogiego i makroglobulinemii Waldenströma

kać powrót prawidłowej czynności nerek. Uznaje się, że pod wpływem odpowiedniego leczenia nawet w 60% przypadków dochodzi do powrotu prawidłowej czynności nerek lub jej znacznej poprawy [Pillon i wsp. 2008].

Obok niewydolności nerek zajęcie tych narządów w przebiegu szpiczaka objawiać się może białkomoczem – jest on spotykany u blisko 80% chorych, przy czym u 15––20% z nich osiąga nasilenie nerczycowe, tj. przekracza 3,5 g na dobę [Korbet i Schwarz 2006]. Interesujące, że nawet u 40% pacjentów z potwierdzonym szpiczakiem, tracących ponad 500 mg białka w moczu dobowym wskaźnik κ/λ w moczu może być prawidłowy [Singhal 2007]. Białkomocz wywołany przez łańcuchy lekkie określonego podtypu nie musi być bowiem białkomoczem zawierającym te właśnie łańcuchy. Pierwszym etapem uszkodzenia nerek może być uszkodzenie błony podstawnej kłębuszka, spowodowane przez depozyty łańcuchów lekkich, przypominające „zmiany minimalne" (*minimal change*). Białkomocz może wówczas swoim składem nie odbiegać od białkomoczu spotykanego w innych chorobach nerek. Ostateczny skład białek moczu oraz ilość wydalanego białka mogą także zależeć od obecności chorób współistniejących (np. nefropatii cukrzycowej czy nadciśnieniowej obecnych przed rozwojem szpiczaka) lub wynikać z uszkodzenia przez stosowane leki.

Kolejną, stosunkowo najtrudniejszą w rozpoznaniu manifestacją kliniczną, jest upośledzenie czynności cewek nerkowych proksymalnych, które objawia się nabytym ze-

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 113

społem Fanconiego (współistniejąca w różnych konstelacjach glikozuria, aminoacyduria, hiperfosfaturia i hiperkalciuria oraz kwasica cewkowa, wynikająca z nadmiernej utraty wodorowęglanów). Z tego względu warto pamiętać, że cukromocz u pacjenta w starszym wieku bez cukrzycy lub z dobrze wyrównaną cukrzycą może być spowodowany zajęciem nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego.

PATOFIZJOLOGIA I PATOMORFOLOGIA ZMIAN NERKOWYCH W SZPICZAKU MNOGIM

Manifestacje nerkowe szpiczaka zależą od wielu czynników, z których za najważniejsze uznać należy: aktywność choroby i stopień jej zaawansowania, rodzaj syntetyzowanych w nadmiarze łańcuchów lekkich, rodzaj komórek, z którymi łańcuchy lekkie wchodzą w interakcje, oraz charakter specyficznej odpowiedzi komórkowej i czynniki modyfikujące (m.in. pH moczu, natriureza, kalciuria, obecność białka Tamma-Horsfalla). O szczególnej roli łańcuchów lekkich w rozwoju powikłań nerkowych może świadczyć wartość diagnostyczno-predykcyjna pomiarów wolnych łańcuchów lekkich w osoczu, a w szczególności wyliczanie wskaźnika κ/λ. Rozwój nerki szpiczakowej wiąże się z bardzo wysokim stężeniem wolnych łańcuchów lekkich (> 1000 mg/l, to jest 50–100 razy przekraczającym wartości prawidłowe). Wykrycie znacznie podwyższonego stężenia wolnych łańcuchów lekkich pozwala na ocenę zagrożenia wystąpieniem zmian nerkowych, zanim się one rozwiną.

Biorąc pod uwagę rodzaj łańcuchów lekkich i sposób ich oddziaływania z poszczególnymi strukturami nefronu, można mówić o czterech ich podstawowych kategoriach:

1. łańcuchy „glomerulopatyczne", prowadzące do rozwoju choroby depozytów łańcuchów lekkich (zajmującej kłębuszki nerkowe, ale lokalizującej się także pozanerkowo),
2. łańcuchy „amyloidogenne", doprowadzające również do zmian w kłębuszkach, ale także w innych strukturach nefronu i nerek, a także zmian wielonarządowych,
3. łańcuchy „tubulopatyczne", uszkadzające przede wszystkim komórki cewek proksymalnych,
4. łańcuchy tworzące wałeczki, oddziałujące głównie w świetle cewek dystalnych i zbiorczych.

Poniżej podjęto próbę omówienia najważniejszych manifestacji nerkowych szpiczaka, począwszy od kłębuszka nerkowego i postępując wzdłuż kolejnych odcinków nefronu.

CHOROBA DEPOZYTÓW ŁAŃCUCHÓW LEKKICH

Choroba depozytów monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition disease*) jest najczęściej spowodowana łańcuchami lekkimi (LCDD, *light chain deposition disease*). W blisko 70% jest ona wywołana szpiczakiem mnogim,

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 114

co oznacza, że sporadycznie może się także pojawić u pacjentów bez tej choroby. Tę postać histopatologiczną spotyka się zaledwie u 2–3% pacjentów zmarłych z powodu szpiczaka, ale aż w 20–25% biopsji nerek wykonywanych przyżyciowo. LCDD występuje u relatywnie młodszych chorych na szpiczaka (mediana ok. 58 lat), w ponad 80% objawia się białkomoczem (nierzadko nerczycowym) i bardzo często, bo w ponad 90% obok białkomoczu występuje także niewydolność nerek (kreatynina powyżej 1,5 mg/dl). U ok. 35% pacjentów cierpiących na tę postać zajęcia nerek obecne są także pozanerkowe depozyty łańcuchów lekkich, najczęściej lokalizujące się w sercu i wątrobie [Pozzi i wsp. 2003, Korbet i Schwarz 2006, Haubitz i Peest 2006]. Ostatnie badania przyniosły bardzo ciekawe dane na temat „historii naturalnej" tej postaci choroby nerek. Zgodnie z najnowszą teorią „glomerulopatyczne" łańcuchy κ ulegają swobodnemu przesączaniu przez barierę filtracyjną i deponują się podśródbłonkowo w błonie podstawnej kłębuszka nerkowego. W tej fazie choroby, którą można opisać jako uszkodzenie submikroskopowe (*minimal change*), pojawić się może zazwyczaj selektywny, nerczycowy białkomocz, a łańcuchy lekkie nie są wówczas obecne w moczu. W kolejnej fazie łańcuchy lekkie dostają się w obręb mezangium i tam łączą się z hipotetycznym, dotąd niezidentyfikowanym receptorem na powierzchni komórek mezangialnych (wg słów jednego z liderów badań nad nefropatologią szpiczaka, prof. Guillermo A. Herrery z Birmingham w Alabamie; jego zespół pracuje już blisko 20 lat nad identyfikacją tego receptora; informacja ustna na zjeździe American Society of Nephrology, San Diego 2009). Interakcja z komórkami mezangium powoduje zmianę ich fenotypu w kierunku miofibroblastycznym oraz nasiloną proliferację w odpowiedzi na wzmożoną syntezę czynników wzrostowych (z PDGF-β na czele). Tym samym choroba przechodzi ze stadium submikroskopowego do mezangialno-rozplemowego lub błoniasto-rozplemowego. Stopniowo dominować zaczyna inny czynnik wzrostowy, TGF-β, co z kolei powoduje, że nad rozplemem komórek dominować zaczyna synteza białek zewnątrzkomórkowej macierzy mezangialnej, w tym zwłaszcza kolagenu typu IV, lamininy, fibronektyny i tenascyny C; jednocześnie komórki mezangium podlegają apoptozie. Zjawisku wzmożonej syntezy macierzy mezangialnej towarzyszy znaczne upośledzenie jej degradacji, spowodowane zmniejszoną syntezą i obniżoną aktywnością metaloproteinazy 7. Tym samym choroba wchodzi w stadium stwardnienia guzkowego (*nodular glomerulopathy*), do złudzenia przypominającego zmiany spotykane w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej [Keeling i Herrera 2009]. Oczywiście na każdym z tych etapów obecny może być białkomocz o różnym nasileniu, natomiast wraz ze stopniowym stwardnieniem kłębuszków dochodzi do postępującej utraty ich funkcji filtracyjnej, co prowadzi do etapu zaawansowanej niewydolności nerek. Niekiedy niewydolność może wystąpić wcześniej, wg scenariusza spotykanego w tzw. gwałtownie postępujących kłębuszkowych chorobach nerek – również w szpiczaku można wówczas znaleźć na terenie kłębuszków typowe dla tej manifestacji klinicznej półksiężyce. „Historia naturalna" jednej tylko postaci zajęcia nerek w szpiczaku, jaką jest LCDD, stanowi zatem przegląd całej niemal patologii zmian kłębuszkowych. Depozyty łańcuchów lekkich κ można także zidentyfikować w błonach podstawnych cewek nerkowych. Mediana przeżycia w LCDD wynosi ok. 4 lat, przy czym schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia dializami rozwija się zazwyczaj w okresie < 3 lat od rozpoznania.

W ostatnim czasie opisano także nefropatię błoniastą u dwóch pacjentów chorych na szpiczaka, u których wykluczono wszystkie inne możliwe przyczyny tej postaci glomerulopatii [Thachil i wsp. 2009].

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 115

AMYLOIDOZA

Kłębuszki nerkowe są także głównym miejscem lokalizacji innej manifestacji szpiczaka, jaką jest amyloidoza typu AL. Chorobę tę stwierdza się w autopsji u mniej niż 5% chorych zmarłych z powodu szpiczaka, natomiast częstość rozpoznań biopsyjnych waha się pomiędzy 10 a 30%. Od 15 do 35% ogółu pacjentów z amyloidozą AL ma szpiczaka, co oznacza, że większość przypadków tej choroby ma charakter pierwotny.

Również i w tym przypadku podstawowym objawem klinicznym jest białkomocz (ponad 80% chorych), który u ponad 50% przekracza poziom nerczycowy. Podwyższone stężenie kreatyniny spotyka się w chwili rozpoznania u ponad połowy chorych z tą postacią zajęcia nerek. Amyloidoza AL nie ma charakterystycznych cech różnicujących z LCDD w obrazie klinicznym. O rozpoznaniu – jak w przypadku innych amyloidoz – decyduje biopsja i stwierdzenie charakterystycznego świecenia po barwieniu czerwienią Kongo oraz obecność włókien amyloidu w mikroskopie elektronowym. Amyloidoza AL w przebiegu szpiczaka mnogiego w biopsji nie różni się od innych histopatologicznych obrazów amyloidozy i ustalenie podłoża choroby wymaga identyfikacji łańcuchów lekkich λ za pomocą specyficznych przeciwciał metodą immunofluorescencyjną. Warto przy tym pamiętać, że nawet do 35% przypadków amyloidozy AL może dawać ujemne badanie immunofluorescencyjne w kierunku łańcuchów lekkich ze względu na uszkodzenie lub delecję ich immunogennych fragmentów (podobna zasada dotyczy ziarnistych depozytów mezangialnych w LCDD). Według jednego z zestawień aż u 12 spośród 34 pacjentów z potwierdzoną innymi metodami amyloidozą AL nie zdołano zidentyfikować łańcuchów κ lub λ metodami immunofluorescencyjnymi. Należy zatem sądzić, że amyloidoza AL jest rozpoznawana w biopsji zdecydowanie za rzadko w stosunku do realnej częstości jej występowania [Novak i wsp. 2004].

Przeżycie chorych z amyloidozą AL wtórną do szpiczaka mnogiego jest gorsze niż w LCDD – mediana przeżycia to ok. 16 miesięcy. Białkomocz nie jest kluczowym czynnikiem wyznaczającym rokowanie; w znacznie większym stopniu zależy ono od czynności nerek w chwili rozpoznania (przy prawidłowej kreatyninie przeżycie chorych z amyloidozą przekracza 2 lata). Na rokowanie w znacznym stopniu wpływa także zajęcie przez amyloid innych narządów [Haubitz i Korbet 2006].

Warto wspomnieć, że skuteczne obniżenie poziomu wolnych łańcuchów lekkich w osoczu w wyniku leczenia może zahamować powstawanie nowych złogów amyloidu, a nawet prowadzić do częściowej regresji już istniejących, znacznie poprawić jakość życia chorych, a nawet przedłużyć czas ich przeżycia. Wykazano, że redukcja stężenia wolnych łańcuchów lekkich o ponad 50% u chorych z amyloidozą AL wiąże się z uzyskaniem pięcioletniego przeżycia 88% leczonych chorych, podczas gdy przy zmniejszeniu poziomu łańcuchów nieprzekraczającym 50% pięć lat przeżywa tylko 39% pacjentów [Cohen i wsp. 2007]. Ścisła zależność pomiędzy stopniem zawansowania amyloidozy a stężeniem wolnych łańcuchów lekkich powoduje, że kontynuowanie chemioterapii u chorych na amyloidozę z niskim ich stężeniem jest uznawane za niecelowe (nie poprawiając stopnia wydolności zajętych narządów, może bowiem doprowadzić do ich dodatkowego uszkodzenia na tle jatrogennym).

Szpiczak mnogi może w kłębuszkach przyjmować wiele innych postaci morfologicznych – jedną z nich jest mikroangiopatia zakrzepowa, spotykana typowo u pacjentów z zespołem hemolityczno-mocznicowym [Herrera 2004]. Mikroangiopatię zakrzepową można także spotkać u chorych na szpiczaka jako szkodę jatrogenną, np. po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych.

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 116

PROKSYMALNA TUBULOPATIA WYWOŁANA ŁAŃCUCHAMI LEKKIMI

Przemieszczając się z kłębuszka do kolejnego odcinka nefronu, napotykamy kolejną postać zajęcia nerek, jaką jest proksymalna tubulopatia wywołana łańcuchami lekkimi (*crystalline-inclusion light chain nephropathy*, *Fanconi-like proximal tubulopathy*). Jest ona uważana za manifestację rzadką (ok. 1%), ale ze względu na niezwykle mało charakterystyczne objawy rzeczywista częstość jej występowania jest trudna do oceny. Do jej rozwoju prowadzi nadmierna synteza podtypu Vκ1 łańcuchów lekkich, wybitnie opornych na proteolizę. Łańcuchy te po zresorbowaniu przez komórki cewek proksymalnych doprowadzają w nich do powstania uszkadzających je kryształów. Jak wspomniano wcześniej, choroba objawia się przede wszystkim „wypadnięciem" czynności resorpcyjnej cewek proksymalnych, a więc glikozurią, aminoacydurią, hiperkalciurią i hiperfosfaturią oraz kwasicą metaboliczną spowodowaną upośledzoną resorpcją zwrotną wodorowęglanów. Wydalania większości wymienionych z moczem substancji nie bada się w warunkach standardowych; ponieważ jednak w skład każdego badania ogólnego moczu wchodzi ocena pH i pomiar cukromoczu, wystąpienie zasadowego odczynu moczu pomimo kwasicy metabolicznej, a zwłaszcza pojawienie się cukromoczu u chorych bez cukrzycy będących w grupie ryzyka rozwoju szpiczaka powinno nasunąć podejrzenie tej choroby [Herlitz i wsp. 2009].

„NIESPECYFICZNE" WŁÓKNIENIE ŚRÓDMIĄŻSZOWE

Interakcja pomiędzy łańcuchami obecnymi w przesączu na poziomie cewki proksymalnej oraz komórkami tego odcinka nefronu leży u podstaw ważnego, mało do tej pory docenianego mechanizmu rozwoju i progresji przewlekłego uszkodzenia nerek w nefropatii szpiczakowej. W wielu przewlekłych nefropatiach zidentyfikowano bowiem zjawisko określane jako odróżnicowanie nabłonkowo-mezenchymalne. Polega ono na unieczynnieniu genów decydujących o nabłonkowym fenotypie komórki cewki proksymalnej (z charakterystyczną polaryzacją na część apikalną, zwróconą do światła cewki i wyposażoną w brzeżek szczoteczkowy oraz część podstawno-boczną) i uaktywnieniu genów typowych dla linii mezenchymalnej. Tym samym komórka traci swój „biegunowy", nabłonkowy charakter, dochodzi do osłabienia jej kontaktu z błoną podstawną, a następnie – po naruszeniu ciągłości tej błony – do jej migracji w głąb śródmiąższu, gdzie przekształca się w miofibroblast. Rozpoczyna tam syntezę białek macierzy, stając się tym samym efektorem procesu włóknienia i bliznowacenia śródmiąższowego. Proces ten opisano wcześniej w odniesieniu do białek przesączanych w nadmiarze przez uszkodzony kłębuszek nerkowy w szeregu pierwotnych i wtórnych glomerulopatii – dzięki jego poznaniu wyjaśniono mechanizm „nefrotoksyczności" białkomoczu. Obecnie identyczny mechanizm zidentyfikowano także w odniesieniu do łańcuchów lekkich; łańcuchy lekkie dostają się do wnętrza komórek cewek nerkowych drogą endocytozy, pośredniczonej przez receptory kubilinę i megalinę (a więc tak, jak dzieje się to w przypadku albuminy,

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 117

np. w nefropatii cukrzycowej). Łańcuchy lekkie wewnątrz komórki uaktywniają przeniesienie czynnika jądrowego kappa B (NF-κB) z jądra do cytoplazmy, co uaktywnia transkrypcję genów dla cytokin pobudzających transformację komórki nabłonkowej do miofibroblastu (głównie interleukiny 6 i 8 oraz czynnika chemotaktycznego dla monocytów/makrofagów MCP-1). Łańcuchy lekkie powodują także – podobnie jak to opisano wcześniej dla mezangium – znaczne nasilenie syntezy czynnika wzrostu TGF-β. Dynamika opisanego tu procesu zależy od ilości łańcuchów lekkich w przesączu oraz od ich charakteru. Jest to uniwersalny mechanizm progresji wszystkich chorób nerek, przy czym w badaniach *in vitro* stwierdzono, że zdolność pobudzania procesu odróżnicowania nabłonkowo-mezenchymalnego i stymulacji syntezy TGF-β jest znacznie silniejsza w przypadku łańcuchów lekkich niż np. albuminy czy najbardziej „klasycznego" induktora TGF-β, jakim jest cyklosporyna A [Sengul i wsp. 2002, Min i wsp. 2008].

NEFROPATIA WAŁECZKOWA

Przemieszczając się wzdłuż nefronu, dochodzimy wreszcie do cewek dystalnych i zbiorczych, gdzie lokalizuje się najważniejsza zarówno z punktu widzenia epidemiologicznego, jak i klinicznego, postać nerkowa szpiczaka, jaką jest nefropatia wałeczkowa (*myeloma cast nephropathy*). O znaczeniu tej nieprawidłowości, występującej z częstością do 50% chorych na szpiczaka z zajęciem nerek w autopsji i pomiędzy 40–60% w biopsji, może świadczyć fakt, że to właśnie ta postać jest określana potocznie jako „nerka szpiczakowa" [Korbet i Schwarz 2006, Haubitz i Peest 2006, Nasr i wsp. 2006]. O lokalizacji zmian w dystalnych częściach nefronu decyduje pojawienie się w tym właśnie jego odcinku najważniejszego białka wydzielniczego cewek nerkowych, jakim jest uromukoid (białko Tamma-Horsfalla). Białko to jest główną składową tzw. białkomoczu fizjologicznego – w 150 mg białka, które może maksymalnie wydalać z moczem zdrowy człowiek w ciągu doby, stanowi ono bowiem ponad 50%. Białko Tamma-Horsfalla pełni szereg istotnych funkcji fizjologicznych, z których najważniejsza to wiązanie kryształów szczawianu wapnia, a więc działanie antylitogenne (defekty wydzielania białka Tamma-Horsfalla lub nieprawidłowa budowa jego cząsteczki prowadzą do znacznego wzrostu ryzyka kamicy i wapnicy nerek). Niestety, jego obecność w świetle cewek dystalnych przy podwyższonej zawartości łańcuchów lekkich (a zwłaszcza przy jednoczesnym wzmożonym wydalaniu sodu i wapnia) wybitnie sprzyja tworzeniu wałeczków. Dynamika tego procesu zależy w równej mierze od charakterystyki fizykochemicznej białka Tamma-Horsfalla (np. od stopnia jego glikozylacji), jak i samych łańcuchów lekkich (są to głównie łańcuchy kappa).

Wystąpieniu nefropatii wałeczkowej niemal zawsze towarzyszy niewydolność nerek (w ok. 50% przebiegająca w postaci ostrej), natomiast białkomocz jest obecny w ok. 2/3 przypadków, przy czym rzadko osiąga poziom nerczycowy. Rokowanie chorych z tą formą zajęcia nerek jest szczególnie niepomyślne – w swoim przebiegu „naturalnym" do zaawansowanego etapu niewydolności nerek, wymagającego leczenia dializami, dochodzi u ponad 60% pacjentów w ciągu ok. 3 miesięcy. Nefropatię wałeczkową stwierdza się najczęściej u chorych w zaawansowanych stadiach szpiczaka: nefropatii wałeczkowej – częściej niż w amyloidozie i chorobie depozytów łańcuchów lekkich – towarzyszy znaczna niedokrwistość i hiperkalcemia. Znacznie krótszy jest w tej odmianie nefropatii nie tylko czas upływający do wystąpienia niewydolności wymagającej diali-

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 118

zoterapii, ale także czas przeżycia już po rozpoczęciu terapii nerkozastępczej [Lin i wsp. 2001, Korbet i Schwarz 2006].

Jak wspomniano wcześniej, w różnych postaciach nerkowych szpiczaka rozwija się proces włóknienia śródmiąższowego. W przypadku nefropatii wałeczkowej dochodzi także do formowania się odczynu zapalnego w tkance okołocewkowej wokół wałeczka – pojawiają się tam makrofagi i komórki olbrzymie, dochodzi do rozerwania błony podstawnej i postępującej destrukcji cewki oraz jej otoczenia. Jest to ważny mechanizm szybkiej progresji niewydolności w tej postaci choroby.

Śródmiąższowe nacieki zapalne są częstym obrazem towarzyszącym szpiczakowi – zarówno w samym śródmiąższu, jak i błonach podstawnych cewek można zidentyfikować złogi łańcuchów lekkich indukujące odczyn zapalny. W naciekach tych mogą dominować eozynofile, a choroba przyjmuje wówczas postać ostrego niebakteryjnego zapalenia cewkowo-śródmiąższowego, manifestującego się ostrą niewydolnością nerek (nacieki eozynofilów w śródmiąższu mogą być niekiedy błędnie interpretowane jako wyraz nadwrażliwości na stosowane leki).

Wobec sprzyjającego wpływu hiperkalciurii i natriurezy w procesie formowania wałeczków za niekorzystne uznać należy stosowanie furosemidu, leku wzmagającego utratę obu tych jonów (jest to szczególnie ważne w związku ze stosowaniem furosemidu jako jednego z leków pomocnych w leczeniu towarzyszącej szpiczakowi hiperkalcemii). Czynnikiem wybitnie sprzyjającym wystąpieniu nefropatii wałeczkowej jest także odwodnienie.

OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK W PRZEBIEGU GAMMAPATII MONOKLONALNYCH

Ostra niewydolność nerek w przebiegu gammapatii monoklonalnych ma bardzo złożoną patogenezę. Na jej wystąpienie mogą składać się występujące razem lub osobno: obturacja cewek nerkowych wywołana wałeczkami, apoptoza i martwica cewek nerkowych (ATN, *acute tubular necrosis*) wywołana oddziaływaniem ze zresorbowanymi w przesączu łańcuchami lekkimi, uszkodzenie cewek spowodowane hiperkalciurią i hiperurikozurią, masywne nacieki śródmiąższowe uszkadzające nerki w mechanizmie ostrej niebakteryjnej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej, bezpośrednie naciekanie miąższu przez komórki plazmocytoidalne, zespół nadlepkości, nałożone zmiany jatrogenne i wiele innych [Nasr i wsp. 2008]. W wielu przypadkach ostrego uszkodzenia nerek w przebiegu szpiczaka można znaleźć mechanizm dominujący, ale niemal zawsze jest to współistnienie wielu różnych czynników.

ZMIANY W NERKACH W PRZEBIEGU MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA

Większość objawów nerkowych tej choroby wynika z bezpośredniego naciekania narządów i zespołu nadlepkości. W jej przebiegu możliwe jest wystąpienie amyloidozy, glomerulopatii wywołanej złogami łańcuchów ciężkich lub nefropatii wałeczkowej – są to

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 119

jednak zmiany rzadkie. W ok. 60% przypadków są natomiast obecne nacieki komórek plazmocytoidalnych w miąższu nerkowym, co niejednokrotnie prowadzi do znacznego zwiększenia ich wymiarów. Nacieki prowadzą do wyrażonego w różnym stopniu upośledzenia czynności nerek. Komórki plazmocytoidalne spotyka się nawet sporadycznie w osadzie moczu. Zespół nadlepkości często towarzyszy makroglobulinemii Waldenströma, podczas gdy jest on obecny jedynie u ok. 5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Powikłanie to występuje częściej u chorych na szpiczaka IgA, ponieważ ta klasa immunoglobulin tworzy dimery; w szpiczaku IgG, w którym monoklonalne immunoglobuliny gromadzą się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej, zespół nadlepkości pojawia się rzadko, przy wybitnie nasilonej ich syntezie. Prowadzi on do postępującej niewydolności nerek wśród objawów znacznie upośledzonej perfuzji innych narządów (zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, niewydolność krążenia). Zespół nadlepkości jest jednym z niewielu uznanych wskazań do plazmaferezy, jako metody pozwalającej na szybką poprawę właściwości reologicznych krwi. Zmianą specyficzną dla tej choroby są spotykane niekiedy obfite „zatory białkowe" w świetle kapilar kłębuszkowych.

POWIKŁANIA NERKOWE O CHARAKTERZE JATROGENNYM WYSTĘPUJĄCE U CHORYCH NA SZPICZAKA MNOGIEGO

Poszczególne sposoby leczenia szpiczaka mnogiego zostały omówione w innych rozdziałach niniejszej monografii wraz z możliwymi objawami ubocznymi stosowanego leczenia. W tym miejscu pragnę jedynie wspomnieć o możliwych nerkowych powikłaniach o charakterze jatrogennym i środkach ostrożności wynikających z zastosowania poszczególnych metod leczniczych. Najwięcej uwagi poświęcono kwestii bezpieczeństwa bisfosfonianów. Leki te mogą być w dużej mierze uznane za nefroprotekcyjne, ponieważ zmniejszają kalciurię – i tym samym ryzyko wystąpienia nefropatii hiperkalciurycznej – oraz dynamikę tworzenia wałeczków. Niemniej jednak po bisfosfonianach stosowanych tak u chorych na szpiczaka, jak i z innych wskazań obserwuje się często powikłania nerkowe, z których najważniejsze to: ostre uszkodzenie nerek, zespół nerczycowy (najczęściej spowodowany ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych, przyjmujący źle rokującą odmianę „zapadającej się pętli naczyniowej" – *collapsing variant focal/segmental glomerulosclerosis*), zespół Fanconiego wynikający z uszkodzenia cewek proksymalnych i inne. Za lek obciążony w największym stopniu ryzykiem powikłań nerkowych uważa się pamidronian, a za najbezpieczniejszy – ibandronian [Perazella i wsp. 2008].

W odniesieniu do lenalidomidu opisano uszkodzenie cewek proksymalnych, objawiające się zespołem Fanconiego [Glezerman i wsp. 2008]. Furosemid, choć jest ważną składową objawowej terapii chorób nerek u pacjentów przewodnionych i może być pomocny w leczeniu hiperkalcemii, jak wcześniej wspomniano nasila natriurezę i kalciurię, co może stwarzać okoliczności sprzyjające tworzeniu się wałeczków.

U chorych na szpiczaka można się także spodziewać większej toksyczności aminoglikozydów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz środków kontrastowych. Cząsteczki kontrastu po przedostaniu się do przesączu mogą wchodzić w interakcje za-

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 120

równo z białkiem Tamma-Horsfalla, jak i łańcuchami lekkimi, co może ułatwiać tworzenie się wałeczków. Niektóre z nich mają także działanie urykozuryczne i mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ostrej nefropatii dnawej. Wszystkie te okoliczności sprawiają, że – choć zastosowanie kontrastu nie jest bezwzględnie przeciwwskazane u chorego na szpiczaka – badania te należy wykonywać wyłącznie przy zaistnieniu bardzo jednoznacznych wskazań klinicznych (a więc np. należy podać kontrast, gdy stawką jest rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, ale poważnie zastanowić się nad celowością jego podania np. do urografii, gdy badanie USG lub urologiczne metody endoskopowe mogą stanowić bezpieczniejszą alternatywę). Wobec stwierdzonej ostatnio u chorych z niewydolnością nerek znacznej toksyczności gadodiamidu, preparatu stosowanego w rezonansie magnetycznym, nie jest jasne, czy ta metoda obrazowania stanowi u chorych z uszkodzeniem nerek bezpieczniejszy sposób w porównaniu z tomografią komputerowej z kontrastem.

Autologiczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych jest także obciążone ryzykiem powikłań nerkowych: ostre uszkodzenie nerek występuje u blisko 60% pacjentów, a u ok. 4% niezbędne jest wdrożenie dializ. Śmiertelność po przeszczepieniu powikłanym AKI jest wprost proporcjonalna do ciężkości powikłań nerkowych. Śmiertelność w AKI wikłającej autologiczne przeszczepienie szpiku – o ile dializy nie są wymagane – nie przekracza 10%; jeżeli jednak pacjent wymaga rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, wzrasta do ponad 80% [Parikh i Coca 2006].

W literaturze można znaleźć szereg argumentów wskazujących zarówno na znacznie podwyższone ryzyko powikłań po megachemioterapii, wspomaganej przeszczepieniem komórek macierzystych u pacjentów z obecnym w chwili podjęcia terapii uszkodzeniem nerek, jak i dane, które wskazują na nieznacznie większe lub identyczne ryzyko i równie dobre wyniki uzyskiwane w tej grupie pacjentów. W wielu obserwacjach odsetek remisji częściowych i całkowitych oraz stopień nasilenia toksyczności okołoprzeszczepowej nie różniły się u pacjentów z niewydolnością nerek i bez tego powikłania. Dlatego odstąpienie od takiego leczenia wyłącznie z powodu współistnienia niewydolności nerek jest niewłaściwe i pozbawia wielu pacjentów szansy na odniesienie korzyści, ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia włącznie [Herget-Rosenthal i wsp. 2000].

W tab. 8.2 przedstawiono korelacje kliniczno-patologiczne w nerkowych postaciach szpiczaka.

LECZENIE NEFROPATII SZPICZAKOWEJ

Leczeniu szpiczaka mnogiego poświęcone są osobne rozdziały niniejszej monografii. W odniesieniu do pacjentów z nefropatią szpiczakową należy stwierdzić z całą mocą, że leczenie nefropatii polega na leczeniu choroby podstawowej. Należy szczególnie dobitnie podkreślić, że żadna postać i żaden stopień zaawansowania zmian nerkowych w szpiczaku nie mogą być podstawą do dyskwalifikacji od jakiegokolwiek sposobu terapii (choć na pewno należy liczyć się z niższym odsetkiem terapii zakończonych sukcesem oraz wyższą częstością występowania niepożądanych objawów ubocznych stosowanego leczenia) [Haubitz i Peest 2006]. Pacjenci z uszkodzonymi nerkami w różnych mechanizmach nie powinni być także z tego tylko powodu dyskwalifikowani jako kandydaci do leczenia wysokodozowaną chemioterapią wspartą autologicznym przeszczepieniem

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 121

hematopoetycznych komórek macierzystych, choć spodziewać się należy u nich znacznie większej częstości powikłań, w tym podwyższonego ryzyka zgonu. Dane z literatury wskazują ponadto, że zakończone sukcesem przeszczepienie komórek macierzystych pozwala na poprawę czynności nerek u chorych poddawanych temu zabiegowi z niewydolnością nerek obecną w chwili jego przeprowadzania [Parikh i wsp. 2009].

Ze względu na przedmiot niniejszego rozdziału warto natomiast zastanowić się nad tym, co nefrolog ma wyjątkowego do zaoferowania w leczeniu szpiczaka. Należałoby tu zacząć od stwierdzenia, że u wszystkich pacjentów z tą chorobą trzeba stosować wszelkie dostępne metody nefroprotekcji w postaci wnikliwego monitorowania stanu nawodnienia i unikania odwodnienia, stosowania leków zmniejszających syntezę kwasu moczowego, alkalizowania moczu (zwłaszcza w czasie stosowania dużych dawek chemioterapeutyków), zwalczania hiperkalcemii, unikania substancji nefrotoksycznych (w tym zwłaszcza aminoglikozydów, furosemidu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych czy środków kontrastowych).

W rękach nefrologa znajdują się ponadto dwie metody terapii pozaustrojowej, które mogą być przydatne w leczeniu zarówno zajęcia nerek w szpiczaku, jak i – w wybranych przypadkach – przy pozanerkowych manifestacjach tej choroby (pominąwszy hemodializę i dializę otrzewnową jako terapie objawowe w przebiegu schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek lub ich ostrego uszkodzenia). Pierwszą z nich jest plazmafereza, drugą – dializa za pomocą dializatorów z błoną wysokoprzepuszczalną.

Dominująca manifestacja kliniczna	**Dominujący rodzaj zmian nerkowych**
Ostre uszkodzenie nerek	• nefropatia wałeczkowa • ostra martwica cewek nerkowych • efekty jatrogenne • bezpośrednie naciekanie miąższu nerek • ostre niebakteryjne cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Białkomocz/zespół nerczycowy	• choroba depozytów łańcuchów lekkich • amyloidoza • inne rzadkie postacie zajęcia kłębuszków nerkowych
Przewlekła choroba nerek	• amyloidoza • nefropatia wałeczkowa • choroba depozytów łańcuchów lekkich
Zaburzenia czynności cewek nerkowych (zespół Fanconiego)	• tubulopatie proksymalne wywołane łańcuchami lekkimi

Tab. 8.2. Korelacje kliniczno-patologiczne w nerkowych postaciach szpiczaka

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 122

PLAZMAFEREZA W GAMMAPATIACH MONOKLONALNYCH

Plazmafereza jest metodą, której stosowanie w szpiczaku jest na pierwszy rzut oka logicznie uzasadnione. Usuwanie osocza wraz z krążącymi w nim łańcuchami lekkimi w wysokim stężeniu skutkuje doraźnym obniżeniem ich poziomu, co pozwala przy powtarzalnych zabiegach oraz zastosowaniu terapii przeciwnowotworowej, hamującej ich syntezę, na zmniejszenie ich toksyczności dla nerek. Niestety z całkowitej puli łańcuchów lekkich dla plazmaferezy dostępne jest ok. 15–20% i po ich usunięciu wraz z osoczem dochodzi do ich błyskawicznej redystrybucji z przedziałów pozaosoczowych i powrotu do stężenia sprzed zabiegu. Intensywne, powtarzalne plazmaferezy mogłyby tu teoretycznie być skuteczne pod warunkiem zastosowania jednoczesnej chemioterapii, jednak zabiegi te są zbyt drogie, jak i zbyt obciążające dla pacjentów (usuwanie innych, niezbędnych elementów składowych osocza, potencjalne ryzyko zakażenia związane ze stosowaniem produktów krwiopochodnych). Przeprowadzone dotychczas prospektywne i randomizowane badania nad zastosowaniem tej metody leczenia w terapii szpiczaka mnogiego dały niejednoznaczne wyniki, ale ich łączna analiza pozwala stwierdzić, iż metoda ta nie zwiększa poprawy czynności nerek, częstości powrotu czynności nerek (uniezależnienia się od dializ) oraz przeżycia chorych [Zucchelli i wsp. 1988, Johnson i wsp. 1990, Clark i wsp. 2007]. Zatem zgodnie z aktualnym stanowiskiem nefrologów metoda ta nie ma obiektywnej wartości w leczeniu szpiczaka i jego powikłań nerkowych (z wyjątkiem objawowej terapii zespołu nadlepkości, gdzie niewątpliwie przynosi doraźnie spektakularną poprawę) [Clark i Garg 2008]. Retrospektywna analiza wskazująca na korzyści płynące z zastosowania plazmaferezy u pacjentów z nefropatią wałeczkową, u których udało się zredukować stężenie łańcuchów lekkich o ponad 50% wartości wyjściowej, nie zmienia w istotny sposób tego poglądu [Leung i wsp. 2008].

DIALIZA Z WYKORZYSTANIEM BŁON O WYSOKIEJ PRZEPUSZCZALNOŚCI

Dla Czytelnika niezaznajomionego z zagadnieniami dializoterapii warto zamieścić kilka słów wprowadzenia. „Klasyczna" błona dializacyjna eliminuje z bardzo dużą efektywnością substancje drobnocząsteczkowe, takie jak mocznik (60 daltonów), kreatynina (113 D) lub elektrolity. Znacznie gorzej jest z substancjami o wyższym ciężarze cząsteczkowym, które w badaniach nad przepuszczalnością błon reprezentuje witamina B_{12} (1,3 kD). Tymczasem współczesna koncepcja toksemii mocznicowej mówi, że obok substancji drobnocząsteczkowych na rozwój zmian narządowych w przewlekłej, zawansowanej chorobie nerek i samych objawów mocznicy wpływają także produkty przemian białkowych (polipeptydy) lub białka drobnocząsteczkowe, a nawet białka o dużej cząsteczce (np. albumina), które ulegają oksydacji, lipoksydacji, glikacji i wówczas zyskują właściwości toksyczne. „Tradycyjne" błony są dla takich substancji nieprzepuszczalne – dlatego m.in. hemodializa, usuwając doskonale mocznik i kreatyninę, nie koryguje tak naprawdę zaburzeń metabolicznych towarzyszących mocznicy. Celem usprawnienia pro-

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 123

cesu oczyszczania osocza z toksyn o większych rozmiarach cząsteczki wprowadzono dializatory wysokoprzepuszczalne (tzw. *high-flux*), pozwalające na usuwanie substancji o ciężarze cząsteczkowym rzędu 13–20 kD (reprezentantem tej „frakcji" toksyn mocznicowych jest doskonale znana hematologom β_2-mikroglobulina). Błony typu *high-flux* stają się powoli standardem we współczesnej dializoterapii, jednak nawet one, a tym bardziej standardowe dializatory nie są w stanie usunąć łańcuchów lekkich (ciężar cząsteczkowy łańcucha κ to 24 kD). Dlatego za wielki przełom uznać należy wprowadzenie na rynek dializatorów typu HCO (*high cut-off protein-permeable membranes*, błony o wysokim „punkcie odcięcia" dla przepuszczanych cząsteczek), które już w dolnym przedziale swojej charakterystyki swobodnie przepuszczają łańcuchy lekkie, cytokiny prozapalne, jakże ważne w patogenezie zmian narządowych w szpiczaku (np. IL-6 – 26 kD), a w górnym przedziale – nawet albuminę (69 kD). Stwarza to absolutnie unikalne możliwości z punktu widzenia terapii szpiczaka mnogiego i jego powikłań nerkowych. Wiele pilotażowych badań pozwoliło udowodnić, że powtarzalne (wykonywane co drugi, trzeci dzień) zabiegi z zastosowaniem błon HCO pozwalają na sprowadzenie stężeń łańcuchów κ i λ w ciągu około 2–3 tygodni do poziomu prawidłowego (naturalnie przy jednoczesnym zastosowaniu celowanego leczenia przeciwnowotworowego) [Hutchison i wsp. 2007, Bachmann i wsp. 2008]. Chorzy przewlekle dializowani po zastosowaniu dializy z błoną HCO w większości uniezależniali się od terapii nerkozastępczej [Hutchison i wsp. 2009]. U pacjentów, u których uzyskano powrót czynności nerek po leczeniu dializą HCO, dochodziło także do spektakularnej poprawy przeżycia. Znaczące rozstrzygnięcia w kwestii przydatności terapii z zastosowaniem tych błon przyniesie trwające obecnie prospektywne, randomizowane badanie kliniczne o akronimie EuLITE, w którym pacjentów dializowanych z powodu nefropatii wałeczkowej potwierdzonej biopsyjnie i poziomem łańcuchów lekkich w osoczu przekraczającym 500 mg/l (naturalnie spełniających inne kryteria rozpoznania szpiczaka) przydziela się losowo do terapii bortezomibem z doksorubicyną i deksametazonem oraz dializą typu *high-flux* lub identycznego leczenia farmakologicznego z dializą HCO (6–8-godzinną codziennie przez 10 dni, a następnie 8 godzin co drugi dzień) [Hutchison i wsp. 2008]. Wykazanie większej częstości powrotu czynności nerek i trwałego uniezależnienia się od dializ oraz ewentualny korzystny wpływ na inne manifestacje narządowe choroby i przeżycie należałoby potraktować jako istotny przełom w terapii nefropatii szpiczakowej.

PACJENT Z NEFROPATIĄ SZPICZAKOWĄ JAKO KANDYDAT DO DIALIZ PRZEWLEKŁYCH I PRZESZCZEPIENIA NERKI

Szczegółowe omówienie odrębności terapii nerkozastępczej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną szpiczakiem przekracza ramy niniejszej monografii. Ponad wszelką wątpliwość chorzy ci mogą być kandydatami do obu szeroko dostępnych metod dializy, tj. hemodializy i dializy otrzewnowej. W obu metodach terapii szczególnym wyzwaniem będzie leczenie niedokrwistości – ponieważ obok jej nerkopochodnego charakteru dominują przyczyny hematologiczne, należy spodziewać się znacznie mniejszej skuteczności czynników stymulujących erytropoezę. W przypadku

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 124

leczenia hemodializami większa może być częstość powikłań krwotocznych podczas samego zabiegu. Przy wyborze dializy otrzewnowej można by zapewne spodziewać się wyższej częstości dializacyjnego zapalenia otrzewnej – niezwykle skromna literatura na ten temat nie wskazuje jednak na znaczący wzrost ryzyka tego powikłania [Shetty i Oreopoulos 1995].

Przeszczepienie nerki nie jest realną opcją terapeutyczną dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek spowodowaną szpiczakiem mnogim z uwagi na nawrót choroby podstawowej sięgający po przeszczepieniu blisko 70%. Nie jest to w związku z tym terapia rekomendowana w tej grupie pacjentów, choć w literaturze są też dostępne opisy kilkuletniego przeżycia z czynnym przeszczepem nerki u chorych na szpiczaka, u których uzyskano remisję farmakologiczną [Penfield 2006]. Pewne nadzieje wiązać należy zapewne z sekwencyjnym przeszczepieniem nerki następującym po zakończonym sukcesem przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych [Khoriaty i wsp. 2006].

PODSUMOWANIE

Podsumowując powyższe rozważania, należy przede wszystkim podkreślić niesłychaną złożoność manifestacji klinicznych szpiczaka mnogiego przebiegającego z zajęciem nerek. Jak wiadomo, pacjenci z tą chorobą często trafiają do specjalistów ortopedii, rehabilitacji, reumatologów i lekarzy wielu innych specjalności. Autor niniejszego rozdziału wyraża nadzieję, że jego lektura pomoże Czytelnikowi lepiej zrozumieć fenomen nefropatii szpiczakowej, docenić rolę nefrologa jako jednego z kluczowych specjalistów w rozpoznawaniu i leczeniu szpiczaka oraz pomóc w jej rozpoznawaniu i terapii.

Piśmiennictwo

Bachman U., Schindler R., Storr M., Kahl A., Joerres A., Sturm I. *Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathyin multiple myeloma*. Nephrol Dial Transplant Plus 2008; 2: 106–108.

Clark W.F., Garg A.X. *Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away?* Kidney Int 2008; 73: 1211–1213.

Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A., Sternbach M., Sutton D.M., Barrett B.J., Heidenheim A.P., Garg A.X., Churchill D.N.; Canadian Apheresis Group. *Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial*. Arch Intern Med 2005; 143: 777–784.

Cohen A.D., Zhou P., Chou J., Teruya-Feldstein J., Reich L., Hassoun H., Levine B., Filippa D.A., Riedel E., Kewalramani T., Stubblefield M.D., Fleisher M., Nimer S., Comenzo R.L. *Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial*. Br J Haematol 2007; 139: 224–233.

Glezerman I.G., Kewalramani T., Jhaveri K. *Reversible Fanconi syndrome due to lenalidomide*. Nephrol Dial Transplant Plus 2008; 2: 215–217.

Haubitz M., Peest D. *Myeloma – new approaches to combined nephrological-haematological treatment*. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 582–590.

Herget-Rosenthal S., Uppenkamp M., Beelen D., Kohl D., Kribben A. *Renal comlications of high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation*. Nephron 2000; 84: 136–141.

Herlitz L.C., Roglieri J., Resta R., Bhagat G., Markowitz G.S. *Light chain proximal tubulopathy*. Kidney Int 2009; 76: 792–797.

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 125

Herrera G.A., Joseph L., Gu X., Hough A., Barlogie B. *Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia*. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 875–879.

Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M., Basnayake K., Bsu S., Harding S., Hattersley J., Evans N.D., Chappel M.J., Sampson P., Foggensteiner L., Adu D., Cockwell P. *Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 645–754.

Hutchison C.A., Cockwell P., Reid P., Chandler K., Mead G.P., Harrisn J., Hattersley J., Evans N.D., Chappel M.J., Cook M., Goehl H., Storr M., Bradwell A.R. *Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies*. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 886–895.

Hutchison C.A., Cook M., Heyne N., Weisel K., Billingham L., Bradwell A., Cockwell P. *European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial*. Trials 2008; 9: 55.

Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda A.A., O'Brien P.C., Holley K.E. *Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy*. Arch Intern Med 1990; 150: 863–869.

Keeling J., Herrera G.A. *An in vitro model of light chain deposition disease*. Kidney Int 2009; 75: 634–645.

Khoriaty R., Otrock Z.K., Medawar W.A., Khauli R.B., Bazarbachi A. *A case of successful double sequential bone marrow and kidney transplantations in a patient with multiple myeloma.* Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3585–3588.

Korbet S.M., Schwartz M.M. *Multiple myeloma*. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2533–2545.

Leung N., Gertz M.A., Zeldenrust S.R., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Fervenza F.C., Kumar S., Lacy M.Q., Lust J.A., Greipp P.R., Witzig T.E., Hayman S.R., Russell S.J., Kyle R.A., Winters J.L. *Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains*. Kidney Int 2008; 73: 1282–1288.

Lin J., Markowitz G.S., Valeri A.M., Kambham N., Sherman W.H., Appel G.B., D'Agati V.D. *Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1482–1492.

Min L., Hering-Smith K.S., Simon E.E., Batuman V. *Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells*. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 860–870.

Nasr S.H., Alobeid B.B., Otrakji J.A., Markowitz G.S. *Myeloma cast nephropathy, direct renal infiltration by myeloma and extramedullary hematopoiesis*. Kidney Int 2008; 73: 517–518.

Nasr S.H., Preddie D.C., Markowitz G.S., Appel G.B., D'Agati V.D. *Multiple myeloma, nephritic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes*. Kidney Int 2006; 69: 616–620.

Novak L., Cook W.J., Herrera G.A., Sanders P.W. *AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies*. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3050–3053.

Parikh C.R., Coca S.G. *Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation*. Kidney Int 2006; 69: 430––435.

Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M., Kazmi S.M., Khan Z.U., Lahoti A., Hosing C., Mendoza F., Qureshi S.R., Weber D.M., Wang M., Popat U., Alousi A.M., Champlin R.E., Giralt S.A., Qazilbash M.H. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma*. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 812–816.

Penfield J.G. *Multiple myeloma in end-stage renal disease.* Semin Dial 2006; 19: 329–334.

Perazella M.A., Markowitz G.S. *Bisphosphonate nephrotoxicity*. Kidney Int 2008; 74: 1385–1393.

Pillon L., Sweeting R.S., Arora A., Notkin A., Ballard H.S., Wieczorek R.L., Leung N. *Approach to acute renal failure in biosy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis?* Kidney Int 2008; 74: 956–961.

Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G.B., Curioni S., Ferrario F., Pasquali S., Quattrocchio G., Rollino C., Segagni S., Locatelli F. *Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors*. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1154–1163.

Sengul S., Zwizinski C., Simon E.E., Kapasi A., Singhal P.C., Batuman V. *Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-κB in human proximal tubule cells*. Kidney Int 2002; 62: 1977––1988.

Shetty A., Oreopoulos D.G. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease due to multiple myeloma*. Perit Dial Int 1995; 15: 236–240.

r8_:Layout 1 2010-07-12 11:15 Strona 126

Singhal S., Stein R., Vickeiy E., Mehta J. *The serum-free light chain assay cannot replace 24-hour urine protein estimation in patients with plasma cell dyscrasias*. Blood 2007: 109: 3611–3612.

Thachil J., Sadik W., Shawki H., Abraham K.A. *Membranous glomerulonephritis – an under-reported histological finding in multiple myeloma*. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1695–1696.

Zucchelli P., Pasquali S., Cagnoli L., Ferrari G. *Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma*. Kidney Int 1988; 33: 1175–1180.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:15 Strona 127

9

Sebastian Szmit, Krzysztof J. Filipiak

Uszkodzenia mięśnia sercowego po antracyklinach

Anthracycline-induced myocardial damage

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:15 Strona 128

Streszczenie

Wczesna kardiotoksyczność antracyklin ma obraz kliniczny ostrego zapalenia osierdzia i mięśnia sercowego. Przewlekła oraz późna kardiotoksyczność jest istotnie zależna od łącznej dawki antracyklin; charakteryzuje się długą fazą bezobjawową; uszkodzenie mięśnia serca jest trwałe i nieodwracalne. Charakterystyczne jest występowanie zmian ultrastrukturalnych w miokardium. Mechanizmy odpowiedzialne to stres oksydacyjny, zaburzenie wymiany jonów wapnia, zmniejszenie zasobów energetycznych kardiomiocytów.
Kardiotoksyczność antarcyklin może istotnie wpływać na przeżycie pacjentów, m.in. leczonych wg schematu CHOP. Liposomalne postaci doksorubicyny stwarzają istotnie mniejsze ryzyko uszkodzenia serca, dowodem są obserwacje chorych z chłoniakami i szpiczakiem mnogim. Eksperci zalecają ich stosowanie u pacjentów starszych, z ograniczoną wydolnością wysiłkową oraz z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Rekomendacje kardiologiczne zalecają prewencyjne podawanie inhibitorów ACE oraz w niektórych sytuacjach betaadrenolityków.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego, kardiotoksyczność, doksorubicyna, epirubicyna, liposomalne doksorubicyny, pegylowane liposomalne doksorubicyny, deksrazoksan, inhibitory ACE.

Abstract

Early anthracycline-induced cardiotoxicity is acute perimyocarditis. Chronic and late cardiotoxicity is significantly dependent on the total dose of anthracyclines, has a long asymptomatic phase, myocardial damage is permanent and irreversible. Characteristic is the occurrence of ultrastructural changes in myocardium. The responsible mechanisms are oxidative stress, impaired calcium ion exchange, reduction of energy resources in cardiomyocytes.
Cardiotoxicity can significantly affect the survival of patients, especially patients received CHOP regimen. Liposomal forms of doxorubicin have a significantly lower risk of heart damage, evidenced by observations of patients with lymphoma or multiple myeloma. Experts recommend they in elderly patients with limited exercise capacity, and with cardiovascular diseases. Cardiologic guidelines suggests the preventive administration of ACE inhibitors and sometimes beta-blokers.

Key words: heart failure, perimyocarditis, cardiotoxicity, doxorubicin, epirubicin, liposomal doxorubicin, pegylated liposomal doxorubicin, dexrazoksan, ACE-inhibitors.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:15 Strona 129

WPROWADZENIE

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, American Heart Association) do swojego najnowszego dokumentu dotyczącego prewencji rozwoju niewydolności serca wpisało antracykliny jako jeden z ważniejszym czynników ryzyka w patogenezie dysfunkcji mięśnia sercowego [Schocken i wsp. 2008]. Współczesne leczenie antracyklinami jest ograniczone ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza obawą związaną z ryzykiem rozwoju niewydolności serca [Clements i wsp. 2002, Lee i wsp. 1987]. Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne (American College of Cardiology/American Heart Association) nakazują, aby KAŻDEGO pacjenta leczonego antracyklinami traktować jako chorego z tzw. stopniem A niewydolności serca [Hunt i wsp. 2005]. Kardiomiopatia poantracyklinowa może przebiegać pod postacią ciężkiego uszkodzenia mięśnia sercowego lub też bezobjawowo. Rokowanie w kardiomiopatii poantracyklinowej jest istotnie gorsze niż w pozawałowej niewydolności serca czy kardiomiopatii idiopatycznej [Felker i wsp. 2000]. Klinicznie wyróżnia się trzy typy kardiotoksyczności poantracyklinowej (tab. 9.1) [Jones i wsp. 2006]:

- ostre zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego,
- wczesna niewydolność serca (NS) pojawiająca się podczas leczenia antracyklinami lub krótko po zakończeniu tej terapii,
- późna kardiotoksyczność pojawiająca się kilka lat po zakończeniu terapii.

Z klinicznego punktu widzenia dla lekarzy stosujących antracykliny na co dzień najistotniejszym powikłaniem jest wczesna kardiotoksyczność, która przebiega pod postacią zapalenia mięśnia sercowego lub zapalenia osierdzia (*pericarditis*, *myocarditis*). Patomechanizm tego powikłania jest przedmiotem dyskusji [Srebot i wsp. 2009]. Zapalenie osierdzia zawsze wymaga intensywnego leczenia, często na oddziale intensywnej opieki medycznej, i cechuje się wysoką śmiertelnością (ok. 20%). U osób z ograniczoną rezerwą wieńcową pojawiają się dodatkowo objawy ostrej niewydolności serca, często występują objawowe nadkomorowe zaburzenia rytmu, bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz złożone komorowe zaburzenia rytmu serca [Bristow i wsp. 1978]. Zdarzało się, że do zapalenia osierdzia dołączała się istotna dysfunkcja skurczowa serca, w biopsji mięśnia sercowego stwierdzano toksyczne uszkodzenie kardiomiocytów z odczynem zapalnym [Bristow i wsp. 1978]. W zapisie EKG obserwuje się zazwyczaj uniesienie odcinka ST we wszystkich 12 odprowadzeniach [Bock i wsp. 2006]. Poważnym współistniejącym powikłaniem jest wydłużenie QT, które przy współistniejących zaburzeniach elektrolitowych może spowodować wystąpienie częstoskurczu *torsade de pointes* [Zuppinger i wsp. 2007, Pai i wsp. 2000]. Zapalenie osierdzia może pojawić się do 3 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki antracyklin i jeśli zostanie szybko rozpoznane oraz szybko zastosuje się leczenie, powikłanie to jest całkowicie odwracalne [Simmons i wsp. 2008].

Opisano szereg czynników ryzyka rozwoju kardiotoksyczności poantracyklinowej (tab. 9.2) [Kremer i wsp. 2002], takich jak m.in. problem dawki kumulacyjnej, sposób

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:15 Strona 130

Ostra	Przewlekła	Odległa lub późna
może wystąpić po jednym lub po kilku wlewach antracyklin	pojawia się w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia	występuje ponad rok od zakończenia leczenia
niezależna od dawki antracyklin	zależna od dawki antracyklin	zależna od dawki antracyklin oraz od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia
najczęściej przebiega pod postacią zapalenia mięśnia serca z zapaleniem osierdzia lub bez ; mimo przemijającego charakteru może spowodować powikłania zagrażające życiu (zawał serca, obrzęk płuc, hipotonię, groźne zaburzenia rytmu)	manifestuje się zastoinową niewydolnością serca	manifestuje się spadkiem frakcji wyrzutowej, zaburzeniami rytmu; nieprawidłowa funkcja rozkurczowa i nietolerancja wysiłku występują u 80% chorych, nieprawidłowa masa mięśnia sercowego u 52% chorych, zaburzenia funkcji skurczowej u 23%; z czasem dochodzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej
potencjalnie odwracalna	częściowo odwracalna	nieodwracalna

Tab. 9.1. Typy kardiotoksyczności po antracyklinach – podział ze względu na kryterium czasowe

podawania wlewu antracyklin, wcześniejsza radioterapia śródpiersia, wiek starszy [Bristow i wsp. 1978] oraz dziecięcy, poniżej 4 lat [Lipshultz i wsp. 1991], nadciśnienie tętnicze, współistniejące choroby serca i naczyń [Cortes i wsp. 1978], płeć żeńska [Lipshultz i wsp. 1995, Silber i wsp. 1993], pochodzenie etniczne [Doyle i wsp. 2005], inne stosowane leki przeciwnowotworowe [Minow i wsp. 1975, Rinehart i wsp. 1974], nieprawidłowości chromosomalne [Krisher i wsp. 1997], choroby wątroby [Benjamin i wsp. 1975] oraz gorączka [Kim i wsp. 1979].

Istnieją również duże różnice w zakresie indywidualnej wrażliwości na antracykliny; duże znaczenie mają predyspozycje genetyczne, zwłaszcza w przypadku ostrej postaci kardiotoksyczności poantracyklinowej. Na podstawie badań całego genomu metodą mikromacierzy wyodrębniono cztery geny, których zmiana ekspresji wydaje się odpowiedzialna za powstawanie ostrej kardiotoksyczności po antracyklinach [Wojnowski i wsp. 2005].

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:15 Strona 131

CHARAKTERYSTYKA NIEWYDOLNOŚCI SERCA PO ANTRACYKLINACH

Scharakteryzowano dokładnie niewydolność serca występującą po terapii antracyklinami [Ewer i Lippman, 2005]. Przebieg kliniczny charakteryzuje się zazwyczaj długą fazą bezobjawową, uszkodzenie mięśnia serca jest jednak trwałe i nieodwracalne, wystąpienie objawów niewydolności serca jest kwestią czasu, aczkolwiek objawy mogą pojawić się dopiero w obserwacji odległej (tzw. kardiotoksyczność późna). Drugą charakterystyczną cechą jest znaczenie dawki łącznej (tab. 9.2). Prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności serca po doksorubicynie jest istotnie wyższe, kiedy przekroczy się łączną dawkę kumulacyjną 550 mg/m^2 powierzchni ciała [Green i wsp. 2001, Gottlieb i wsp. 1980]. Prawdopodobieństwo niewydolności wzrasta po przekroczeniu określonej dawki nagle z poziomu ok. 2–4% stopniowo do kilkudziesięciu [von Hoff i wsp. 1979]. W analizie retrospektywnej obejmującej 630 pacjentów leczonych doksorubicyną niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano odpowiednio u 7%, 9%, 18%, 38% oraz 65% przy łącznej dawce kumulacyjnej doksorubicyny odpowiednio 150, 250, 350, 450 oraz 550 mg/m^2 [Swain i wsp. 2003].

Kolejną charakterystyczną cechą jest występowanie typowych zmian ultrastrukturalnych stwierdzanych w badaniu mikroskopowym materiału z biopsji mięśnia sercowego. Zwiększona ilość wakuoli występuje już po podaniu dawki 250 mg/m^2, natomiast nieład i zanik włókien mięśniowych z cechami martwicy kardiomiocytów po podaniu dawki 500 mg/m^2. W badaniach obrazowych makroskopowo obserwuje się obniżoną frakcję wyrzucania lewej komory serca z cechami uogólnionej hipokinezy. Taki stan mikroskopowy mięśnia sercowego skutkuje kolejną charakterystyczną cechą: każda próba ponownego włączenia i podania antracyklin daje wysokie prawdopodobieństwo nawrotu objawów niewydolności serca oraz dalszego pogorszenia funkcji skurczowej. Kardiomiopatia poantracyklinowa ma postępujący charakter, może prowadzić do ciężkiej niewydolności serca i zgonu sercowego, cechuje się wysokim prawdopodobieństwem późnych powikłań.

PATOFIZJOLOGIA USZKODZENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Mechanizm kardiotoksycznego działania antracyklin nie jest dokładnie poznany. Jedna z hipotez zakłada, że powstające wolne rodniki tlenowe uszkadzają bezpośrednio błonę komórkową kardiomiocytów [Olson i wsp. 1990]. Wolne rodniki powstają albo w wyniku enzymatycznych przemian na łańcuchu oddechowym mitochondriów, albo wskutek reakcji z jonami żelaza (reakcja Fentona) [Gianni i wsp. 1985]. Wcześniejsze badania wskazywały na efekt związany z oddziaływaniem na śródbłonek naczyń [Wolf i wsp. 2006, Chow i wsp. 2006]. Inna hipoteza dotyczy nieodwracalnej dysfunkcji mitochondriów powodującej śmierć kardiomiocytów [Zhou i wsp. 2001]. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że doksorubicyna powoduje przyspieszoną apoptozę [Kotamraju i wsp. 2004] i śmierć kardiomiocytów poprzez gromadzenie wewnątrzkomórkowe

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 132

Autor	Czynnik ryzyka	Ryzyko względne (przedział ufności)
Gilladoga (1976)	radioterapia na okolice serca *vs* brak radioterapii	5,2 1,6–16,8
Von Hoff (1977)	dzieci < 15 lat *vs* dorośli > 15 lat	2,3 1,4–4
Praga (1979)	dzieci < 15 lat *vs* dorośli > 15 lat	0,5 0,1–3,7
Goorin (1981)	doksorubicyna > 550 mg/m^2 *vs* doksorubicyna < 550 mg/m^2	4,8 16–14
Dearth (1984)	antracykliny > 400 mg/m^2 *vs* antracyklina < 400 mg/m^2 radioterapia na okolice serca *vs* brak radioterapii	261 3,2–210 13,5 3,4–53,3
Sallan (1984)	maks. dawka/tydzień > 40 mg/m^2 *vs* maks. dawka/tydzień < 40 mg/m^2	26,2 3,5–201
Bu' Lock (1995)	antracykliny > 400 mg/m^2 *vs* antracykliny < 400 mg/m^2 radioterapia na okolice serca *vs* brak radioterapii	7,7 2,1–28,1 11,1 3,7–33,5
Bu' Lock (1996)	płeć żeńska *vs* płeć męska	2,2 0,4–11,8
Godoy (1997)	antracykliny > 300 mg/m^2 *vs* antracykliny < 300 mg/m^2 wiek < 4 lat *vs* wiek > 4 lat	1,5 0,3–7,8 11,7 1,4–96,4
Krischer (1997)	antracykliny > 500 mg/m^2 *vs* antracykliny < 500 mg/m^2 maks. dawka/tydzień > 50 mg/m^2 *vs* maks. dawka/tydzień < 50 mg/m^2 doksorubicyna *vs* duanorubicyna radioterapia na okolice serca *vs* brak radioterapii dodatkowo mitoksantron *vs* bez mitoksantronu dodatkowo cyklofosfamid *vs* bez cyklofosfamidu rasa czarna *vs* rasa biała płeć żeńska *vs* płeć męska	2,6 1,1–6 4,5 2,2–9 0,5 0,3–0,8 0,7 0,3–1,9 2,3 0,6–9,2 1,4 0,8–2,5 2,6 1,5–4,6 2,1 1,3–3,5

Tab. 9.2. Czynniki ryzyka poantracyklinowej niewydolności serca (na podstawie Kremer i wsp. 2002)

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 133

jonów żelaza i nadtlenku wodoru [Kotamraju i wsp. 2000, Kalivendi i wsp. 2001]. Nasilona apoptoza kardiomiocytów prowadzi do rozwoju niewydolności serca [Nadal-Ginard i wsp. 2003]. Opisano molekularne podstawy roli apoptozy indukowanej doksorubicyną w rozwoju niewydolności serca [Minnoti i wsp. 2004]. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że profilaktyczne podawanie sildenafilu zapobiega apoptozie, a tym samym powstawaniu dysfunkcji lewej komory po podaniu doksorubicyny [Fisher i wsp. 2005]. Inne badanie na modelu zwierzęcym pokazało, że niewydolność serca po duanorubicynie jest związana z faktem przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia, a deksrazoksan powoduje normalizację gospodarki wapniowej [Simunek i wsp. 2005]. Stres oksydacyjny aktywuje proteiny regulujące gospodarkę żelazem, dochodzi do nadekspresji receptorów dla transferryny i w następstwie do gromadzenia wewnątrzkomórkowego jonów żelaza [Kotamraju i wsp. 2004]. Stres oksydacyjny i gromadzenie jonów żelaza prowadzą zatem do uszkodzenia kardiomiocytów poprzez uszkodzenie ich mitochondriów oraz DNA.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ KOLEJNYCH GENERACJI ANTRACYKLIN

Umownie wyróżnia się trzy generacje antracyklin; podział uwarunkowany jest budową i farmakodynamiką poszczególnych substancji, ale również stopniem i ryzykiem kardiotoksyczności. Każda kolejna generacja antracyklin uznawana jest za istotnie mniej kardiotoksyczną.

I generacja – doksorubicyna, daunorubicyna;

II generacja – epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, pirarubicyna, aklarubicyna, mitoksantron;

III generacja – liposomalna forma doksorubicyny (Myocet®), pegylowana liposomalna doksorubicyna (Caelyx®).

Antybiotyki antracyklinowe pierwszej generacji, takie jak **daunorubicyna, doksorubicyna**, są w tym względzie cytostatykami o najszerzej udowodnionym wpływie kardiotoksycznym. **Daunorubicyna** (Cerubidine®, Daunoxome®) to cytotoksyczny antybiotyk będący naturalnym produktem bakterii *Streptomyces peucetius* lub *S. coeruleorubidus*. W zasadzie nie powinno się przekraczać całkowitej dawki daunorubicyny 550 mg/m^2 u osoby dorosłej lub nawet 400 mg/m^2 w przypadkach osób otrzymujących inne kardiotoksyczne środki, pacjentów z wywiadem choroby organicznej serca bądź też takich, u których stosowano/stosuje się radioterapię. Szczególnie toksycznie daunorubicyna działa w przypadku dzieci. Nie powinno się tutaj przekraczać dawek 300 mg/m^2 u dzieci starszych niż 2 lata lub 10 mg/kg u dzieci młodszych niż 2 lata. **Doksorubicyna** (Adriamycin®, Rubex®) to kolejny kardiotoksyczny antybiotyk antracyklinowy, będący naturalnym produktem bakterii *S. peucetius* odmiany *caesius*. W retrospektywnych ocenach dostępnych w literaturze ryzyko rozwoju niewydolności serca oceniono na 3% przy łącznej podanej dawce doksorubicyny sięgającej 430 mg/m^2 oraz odpowiednio: 7% i 21% przy dawkach 575 mg/m^2 i 728 mg/m^2. Stąd też nie powinno się u osoby dorosłej przekraczać dawki 450 mg/m^2.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 134

Mitoksantron z uwagi na swoją budowę jest zaliczany do antracyklin II generacji. W grupie 18 osób leczonych mitoksantronem wykonywano badania echokardiograficzne i biopsje mięśnia sercowego. Jeden z chorych miał pełnoobjawową niewydolność serca przy dawce 208 mg/m^2, pozostali zaś bezobjawowe zaburzenia funkcji skurczowej serca [Unverferth i wsp. 1983]. Zmiany ultrastrukturalne stwierdzane w badaniach biopsyjnych były bardzo podobne do tych obserwowanych podczas terapii doksorubicyną. W badaniu II fazy potwierdzono znaczenie tzw. bezpiecznej dawki kumulacyjnej mitoksantronu, potwierdzono związek istotnego wzrostu ryzyka kardiotoksyczności przy stosowaniu mitoksantronu po wcześniejszej terapii doksorubicyną, aczkolwiek nie potwierdzono znaczenia wieku, płci oraz wcześniejszej radioterapii jako czynników prognostycznych dla wystąpienia kardiotoksyczności [Mather i wsp. 1987]. Analiza danych zebranych od 4000 chorych leczonych mitoksantronem udokumentowała epizody spadku frakcji wyrzucania lewej komory (LVEF) u 66 chorych oraz objawową niewydolność serca u 42 chorych, zatem zalecana jest ostrożność przy dawce > 100 mg/m^2 po wcześniejszej terapii antracyklinami lub > 160 mg/m^2 bez wcześniejszej terapii antracyklinami [Crossley i wsp. 1984].

Przyjmuje się, że kolejny przedstawiciel antracyklin II generacji – **epirubicyna** jest mniej kardiotoksyczna niż klasyczna doksorubicyna, w stosunku 1:1,8 [Gennari i wsp. 2006]. Jednakże badania z randomizacją nigdy nie potwierdziły istotnej statystycznie różnicy (ryc. 9.3). W latach 1990–1999 za rekomendowaną maksymalną dawkę uznawano 1000 mg/m^2 [Nielsen i wsp. 1990], ale po roku 1999 dawkę tę zredukowano do 900 mg/m^2 [Ryberg i wsp. 1998]. W 2008 roku [Ryberg i wsp. 2008] sprecyzowano istotność czynników o znaczeniu prognostycznym dla niewydolności serca po epirubicynie, takich jak dawka kumulacyjna epirubicyny (HR = 1,4 na każde 100 mg/m^2; p < 0,001), obecność czynnika ryzyka niewydolności serca (HR = 3,1; p < 0,001), starszy wiek (HR = 1,03 na każdy rok starszeństwa; p = 0,012), radioterapia śródpiersia (HR = 2,08; p = 0,004).

Spośród przedstawicieli antracyklin III generacji wymienić należy preparaty Myocet® i Caelyx®. W preparacie Myocet® chlorowodorek doksorubicyny jest zawarty w mikroskopijnych cząsteczkach tłuszczu, zwanych liposomami. Taka budowa skutkuje korzystniejszą dystrybucją leku w tkankach patologicznych. Pozostawanie leku w liposomach do

Badanie	Częstość niewydolności serca		Udział procentowy wyników badania	Ryzyko względne	Przedział ufności
	epirubicyna	doksorubicyna			
Brambilia 1986	0/23	2/21	14%	0,18	0,01–3,61
FESG 1988	0/127	3/123	14,3%	0,14	0,01–2,65
Gasparini 1991	0/25	1/24	12,5%	0,32	0,01–7,50
IMBSWE 1988	1/250	4/247	26,1%	0,25	0,03–2,19
Mouridsen 1984	2/96	2/100	33,1%	1,04	0,15–7,25
ogółem			100%	0,36	0,12–1,11

Tab. 9.3. Porównanie kardiotoksyczności doksorubicyny i epirubicyny

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 135

czasu dotarcia do tkanki nowotworowej daje wysokie, selektywne wysycenie tkanki nowotworowej chlorowodorkiem doksorubicyny, natomiast tkanki wrażliwe na uszkodzenie, takie jak mięsień sercowy, są w istotnie mniejszym stopniu narażone na kontakt z toksycznym lekiem. Całkowite uwalnianie doksorubicyny w przypadku preparatu Myocet® jest 9 razy wolniejsze niż konwencjonalnej doksorubicyny. Biodostępność, metabolizm oraz ekstrakcja doksorubicyny w preparacie Myocet® jest podobna do konwencjonalnej doksorubicyny, ale następuje wolniej. Tkanki (np. mięśnia sercowego) są wystawiane na o wiele mniejszy pik stężenia doksorubicyny w osoczu oraz jej metabolitów w przypadku Myocet® [Gabizon i wsp. 1994]. Liposomalna doksorubicyna nie przechodzi przez ciasne połączenia naczyń włosowatych w zdrowych tkankach, np. w sercu, lecz przedostaje się przez uszkodzone struktury naczyniowe w obrębie guza nowotworowego. Natomiast Caelyx® to preparat liposomowy zawierający chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest dodatkowo metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych, co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu. Pokrycie liposomów MPEG nadaje im własności hydrofilne i zmniejsza ryzyko wykrycia i zniszczenia przez układ immunologiczny.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ ANTRACYKLIN W HEMATOLOGII

W hematologii antracykliny mają podstawowe znaczenie terapeutyczne jako część wielolekowych schematów w schorzeniach limfoproliferacyjnych. Należy wymienić przede wszystkim schematy: **CHOP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna + prednizon), **R-CHOP** (CHOP + rytuksymab) i **ACBVP** (doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, windezyna, prednizon). Kardiotoksyczność antracyklin jest istotnym problemem klinicznym, który w znaczący sposób wpływa na przeżycie pacjentów leczonych z powodu np. chłoniaków. Ryzyko wczesnej kardiotoksyczności, tj. głównie niewydolności serca, ogranicza możliwość stosowania wielu schematów chemioterapii, które nadal są uznawane za złoty standard.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe związane z terapią antracyklinami były raportowane u **14–49% chorych z chłoniakami** [Von Hoff i wsp. 1979, Hequet i wsp. 2004, Haddy i wsp. 1998]; wśród chorych z nieziarniczymi chłoniakami ryzyko niewydolności serca wzrastało z wiekiem pacjentów, rozpoznaną wcześniej chorobą wieńcową, wadami zastawek serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, paleniem papierosów i otyłością [He i wsp. 2001].

Raportowano wczesną kardiotoksyczność związaną z podawaniem CHOP u chorych z chłoniakiem typu NHL (*aggressive non-Hodgkin's lymphoma*) [Limat i wsp. 2003]. Retrospektywna analiza dotyczyła 135 chorych leczonych schematem CHOP w latach 1994–2000; kardiotoksyczność była definiowana jako istotny spadek LVEF lub pojawienie się typowych objawów niewydolności serca. Kardiotoksyczność odnotowano u 27 chorych (20%) w ciągu roku leczenia, 14 przypadków (10,4%) stanowiła objawowa niewydolność serca, 3 chorych zmarło nagle – najprawdopodobniej był to zgon sercowy. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka niewydolności serca były: łączna dawka doksorubicyny > 200 mg/m(2) [HR = 4,2; p = 0,005] oraz wiek powyżej 50. roku życia [HR = 2,9; p = 0,03]. Podkreślenia wymaga fakt, że 49,9% chorych przed rozpoczęciem

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 136

terapii miało klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej, ale żaden nie okazał się istotny dla rozwoju niewydolności serca związanej z doksorubicyną.

Dokonano retrospektywnej analizy 9438 chorych z chłoniakiem typu DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) w wieku powyżej 65. roku życia [Hershman i wsp. 2008]. W latach 1991–2002 ok. 42% spośród tych chorych otrzymało podczas leczenia antracykliny. Schematy obejmujące doksorubicynę były istotnie skuteczniejsze niż schematy bez antracyklin. Niestety, odnotowano istotny statystycznie **29% wzrost ryzyka niewydolności serca** wśród chorych leczonych antracyklinami. Ryzyko wzrastało wraz z podaną dawką doksorubicyny, wiekiem pacjentów, współistniejącą organiczną chorobą serca, cukrzycą oraz nadciśnieniem tętniczym. Warto nadmienić, że współistniejące nadciśnienie stwarzało najistotniejsze ryzyko rozwoju niewydolności serca związanej z doksorubicyną (HR = 1,8; $p < 0,01$). Prawdopodobieństwo przeżycia 8 lat bez niewydolności serca wynosiło 74% wśród chorych leczonych doksorubicyną oraz 79% wśród chorych bez terapii antracyklinami.

Dokonano rocznej prospektywnej oceny wydolności serca u chorych z chłoniakami leczonych schematem CHOP [Elbl i wsp. 2006]. Badaniem objęto 47 chorych (27 mężczyzn, 20 kobiet). Spoczynkowa echokardiografia oraz test wysiłkowy sercowo-płucny były wykonywane przed rozpoczęciem terapii CHOP oraz po roku obserwacji. LVEF spadła z 64 +/– 5% do 58 +/–7% ($p < 0,0001$), 23% chorych doświadczyło spadku LVEF o więcej niż 10%, a 47% istotne pogorszenie funkcji rozkurczowej serca. Ponadto u 21% chorych nastąpił spadek szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2peak), z wartością tego parametru < 20 ml/kg/min, natomiast u 17% do VO_2peak < 80% normy. Żaden z pacjentów nie miał typowych objawów niewydolności serca. Badanie pokazało, że do subklinicznych postaci kardiotoksyczności dochodzi bardzo często podczas terapii CHOP, a najistotniejszymi czynnikami ryzyka były: łączna dawka doksorubicyny ≥ 300 mg/m^2 (HR = 8,08; $p < 0,05$) oraz obecność jakiegokolwiek czynnika ryzyka niewydolności serca (HR = 9,48; $p < 0,008$).

W innym badaniu dokonano prospektywnej oceny funkcji rozkurczowej i skurczowej serca u 30 chorych z chłoniakami leczonych schematem CHOP [Nousiainen i wsp. 2002]. Pacjenci otrzymywali 8–10 kursów CHOP (łączna dawka kumulacyjna doksorubicyny wynosiła 400–500 mg/m^2). Istotny spadek LVEF odnotowywano metodą radioizotopową już po dawce 200 mg/m^2 doksorubicyny, natomiast istotny spadek LVEF w echokardiografii odnotowywano przy dawce 400 mg/m^2. Istotne pogorszenie funkcji rozkurczowej serca obserwowano po dawce 400 mg/m^2, a w echokardiografii przy dawce 500 mg/m^2. Badanie pokazało, że podczas podawania doksorubicyny dochodzi bardzo szybko do istotnych zmian zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej serca. Ponadto zaburzenia funkcji rozkurczowej są wtórne do zmian funkcji skurczowej, a nie odwrotnie.

Wszystkie powyższe badania wskazują, że kardiotoksyczność związana z leczeniem antracyklinami jest bardzo ważnym problemem w hematologii. Bardzo istotnie ogranicza możliwości leczenia u pacjentów starszych oraz z czynnikami ryzyka chorób serca. Do uszkodzenia serca dochodzi już po podaniu pierwszej dawki doksorubicyny. Uszkodzenie serca ma początkowo przebieg subkliniczny, ale pojawienie się niewydolności serca związanej z doksorubicyną wiąże się ze złym rokowaniem. Nie tylko pogarsza jakość życia chorych, ale decyduje o zaniechaniu dalszego wartościowego leczenia przyczynowego. Kontynuowanie leczenie doksorubicyną będzie powodowało dalsze niszczenie struktur komórkowych mięśnia sercowego, a zaniechanie terapii hematologicznej – progresję choroby limfoproliferacyjnej. Stąd bardzo istotnym przełomem stało się wprowadzenie do leczenia antracyklin nowych generacji.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 137

W jednym z badań wykorzystano niepegylowaną liposomalną doksorubicynę (NPLD) w grupie 37 chorych z chłoniakami nieziarniczymi [Heintel i wsp. 2009]. Wszyscy chorzy mieli albo rozpoznaną organiczną chorobę serca, albo byli w starszym wieku i mieli obniżoną tolerancję wysiłku. Pacjenci nie kwalifikowali się do leczenia konwencjonalną doksorubicyną. Obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi na terapię: całkowitą remisję u 75% chorych z chłoniakiem typu DLBCL oraz 55% u chorych z chłoniakami z komórek T/NK (współczynnik ogólnej odpowiedzi odpowiednio 80% i 89%). Mediana czasu obserwacji wynosiła 14 miesięcy. Nie odnotowano w tym czasie żadnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W jednej z prac oceniono bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną NPLD zastosowanej zamiast konwencjonalnej doksorubicyny w schemacie chemioterapeutycznym CHOP u chorych ze świeżo rozpoznanym chłoniakiem skojarzonym z zespołem AIDS (AIDS-NHL, *AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma*) [Levine i wsp. 2004]. Wszyscy chorzy równolegle otrzymywali optymalną terapię antywirusową. Wśród 24 chorych z prawidłową wyjściową funkcją serca (LVEF > 45%) nie odnotowano żadnego epizodu spadku LVEF poniżej 45%, kolejnych 26% chorych miało bezobjawowy spadek LVEF o 10%, ale aż 74% pacjentów nie miało istotnych zmian LVEF. Po rocznej obserwacji 42% chorych zmarło z powodu AIDS lub progresji chłoniaka.

Rigacci i wsp. dokonali oceny bezpieczeństwa schematu R-COMP, czyli połączenia NPLD z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem i rytuksymabem, u chorych z chłoniakiem z komórek B (*aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphomas*) [Rigacci i wsp. 2007]. Cała grupa 21 chorych miała rozpoznaną organiczną chorobę serca (u 2 zaburzenia funkcji skurczowej serca, u 5 choroba wieńcowa, u 6 przerost mięśnia sercowego) lub przebytą terapię antracyklinami (8 chorych). Mediana obserwacji wynosiła 13 miesięcy (2–36 miesięcy). Warto podkreślić, że całkowitą odpowiedź na terapię obserwowano u 76% chorych oraz częściową odpowiedź u 14%. Tylko u jednego chorego odnotowano niewydolność serca z LVEF = 20% już po I cyklu terapii typu R-CHOP. Wśród pozostałych 20 chorych nie obserwowano istotnych różnic funkcji skurczowej serca: mediana LVEF po 3 cyklu wynosiła 60% (zakres: 38%–74%), a po zakończeniu leczenia podobnie 60% (zakres: 40%–69%). Po 12-miesięcznej obserwacji nie odnotowano innych przypadków dysfunkcji serca.

Eksperci zalecają stosowanie NPLD w chłoniakach u pacjentów starszych, gdy istnieje konieczność podania większych dawek i konieczny jest dłuższy czas trwania terapii, niezależnie od ekspresji receptora MDR-1 (*Multi Drug Resistant Receptor*) [Visani i Isidori, 2009, Riggacci, 2006]. Terapia NPLD wiąże się z istotnie niższym ryzykiem kardiotoksyczności. Zatem warto rozważać zastąpienie doksorubicyny preparatem NPLD w schemacie CHOP. Schemat **COMP (cyklofosfamid, winkrystyna, preparat Myocet®, prednizolon)** może być szczególnie korzystny klinicznie u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, w zaawansowanym wieku, po przebytej terapii z zastosowaniem antracyklin oraz ze współistniejącymi innymi chorobami układu krążenia.

Wśród badań pokazujących bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania pegylowanej lizosomalnej doksorubicyny (PLD) w hematologii należy przytoczyć przede wszystkim badanie III fazy [Orłowski i wsp. 2007]. Badanie porównywało skuteczność i bezpieczeństwo PLD skojarzonej z bortezomibem w porównaniu z monoterapią bortezomibem u chorych z nawrotowym/opornym **szpiczakiem mnogim** (*relapsed or refractory multiple myeloma*). Badaniem objęto 646 chorych, mediana czasu do progresji była istotnie dłuższa dla leczenia skojarzonego [6,5 *vs* 9,3 miesięcy; p = 0,000004; HR = 1,82]. Prawdopodobieństwo przeżycia 15 miesięcy było również istotnie większe dla terapii

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 138

skojarzonej [76% *vs* 65%; p = 0,03] i co najważniejsze dodanie PLD do bortezomidu nie powodowało wzrostu ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (tab. 9.4).

W innym randomizowanym badaniu w grupie 192 chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim porównano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów leczenia: **schemat DVd** – pegylowana liposomalna doksorubicyna (40 mg/m^2) + winkrystyna + deksametazon, **ze schematem VAD** – winkrystyna + konwencjonalna doksorubicyna (9 mg/m^2) + deksametazon [Rifkin i wsp. 2006]. Schemat DVd dawał podobną skuteczność, co schemat VAD, ale cechował się istotnie mniejszą kardiotoksycznością: spadek LVEF był istotnie mniejszy podczas podawania DVd (p < 0,01).

W kolejnym badaniu grupa 127 chorych ze szpiczakiem mnogim w pierwszej linii leczenia otrzymywała schemat terapeutyczny VAD z wykorzystaniem konwencjonalnej doksorubicyny (9 mg/m^2), a grupa 132 osób otrzymywała schemat VAD, ale z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (40 mg/m^2) [Dimopoulos i wsp. 2003]. W grupie otrzymującej schemat VAD z konwencjonalną doksorubicyną zmarło 11 osób: 4 z powodu progresji, 3 z powodu powikłań infekcyjnych, 2 z powodu niewydolności serca lub zawału serca, w 2 przypadkach nie udało się ustalić przyczyny bezpośredniej zgonu. W grupie leczonej schematem VAD z wykorzystaniem PLD zmarło 14 osób: 5 z powodu progresji, 4 z powodu powikłań infekcyjnych, 3 z powodu niewydolności serca lub zawału serca, w 2 przypadkach nie udało się ustalić bezpośredniej przyczyny zgonu. Niemożliwe było jednoznaczne potwierdzenie zależności pomiędzy schematem leczenia a potencjalną kardiotoksycznością.

W badaniu II fazy w grupie 33 chorych z chłoniakiem typu DLBCL i w wieku powyżej 60. roku życia dokonano prospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu terapeutycznego CCOP, a więc: cyklofosfamid, PLD (preparat Caelyx®), winkrystyna i prednizon [Martino i wsp. 2002]. W badaniu nie obserwowano żadnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a skuteczność była porównywalna z alternatywnym schematem wykorzystującym konwencjonalną doksorubicynę.

W kolejnym badaniu II fazy w grupie 25 chorych z chłoniakami w wieku powyżej 70 lat podawano w schemacie CHOP pegylowaną liposomalną doksorubicynę zamiast konwencjonalnej [Tsavaris i wsp. 2002]. Uzyskano zadowalającą skuteczność takiej terapii i autorzy nie obserwowali zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Di Bella i wsp. również w badaniu II fazy u 32 chorych z chłoniakami podawali w monoterapii PLD w dawce 30 mg/m^2 co 3 tygodnie [Di Bella i wsp. 2003]. Obserwowano objawy kardiotoksyczności tylko u jednego chorego, uzyskano natomiast zadowalającą skuteczność terapii: 3 (10%) przypadki całkowitej remisji, 6 (21%) częściowej odpowiedzi, u 11 (38%) osób obserwowano cechy stabilizacji choroby.

Powikłanie sercowo-naczyniowe	**bortezomib (n = 318)**	**PLD + bortezomib (n = 318)**
Niewydolność serca	10 (3%)	9 (3%)
Objawowe zaburzenia rytmu serca	4 (1%)	9 (3%)
Niedokrwienia mięśnia serca	4 (1%)	3 (1%)

Tab. 9.4. Kardiotoksyczność pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w skojarzeniu z bortezomibem u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim [*Orlowski i wsp. 2007*]

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 139

W świetle powyższych obserwacji wskazano na PLD jako uzasadnioną alternatywę dla konwencjonalnej doksorubicyny [Visani i wsp. 2005]. Dla chorych z NHL w starszym wieku, z ograniczoną wydolnością wysiłkową oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się schemat CDOP: cyklofosfamid, PLD, winkrystyna, prednizon + rytuksymab.

PROBLEM ODROCZONEJ KARDIOTOKSYCZNOŚCI ANTRACYKLIN

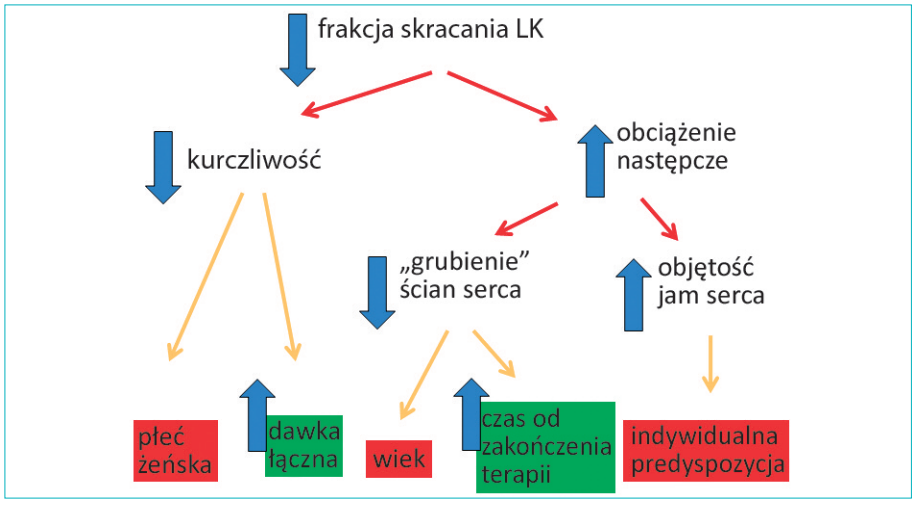
Problem odroczonej kardiotoksyczności obserwuje się od niedawna, ponieważ młode osoby, które otrzymały antracykliny w przeszłości, nadal żyją, są wolne od choroby rozrostowej, ale często borykają się z problemem choroby serca powstałej po podaniu antracyklin. Obserwowano epizody niewydolności serca między 4. a 10. rokiem od zakończenia terapii antracyklinami u pacjentów, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną 390–450 mg/m^2 [Goorin i wsp. 1990].

Jednym z najaktywniejszych badaczy problemu późnej kardiotoksyczności antracyklin jest Lipshultz. W swojej pracy opisywał echokardiograficzne cechy przeciążenia i zaburzenia kurczliwości lewej komory serca aż u 57% spośród 115 dzieci leczonych doksorubicyną w dawkach 228–550 mg/m^2 z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej [Lipshultz i wsp. 1991]. W opisanej grupie u 11 osób wystąpiła objawowa niewydolność serca w ciągu roku od zakończenia terapii, u 5 osób po 3,7–10,3 latach obserwacji, dwie osoby poddano procedurze przeszczepienia serca. W kolejnej pracy Lipshultz i wsp. wśród 120 osób leczonych antracyklinami z powodu ostrych białaczek oraz mięsaków po dwóch latach obserwacji od zakończenia leczenia u wszystkich stwierdził nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym [Lipshultz i wsp. 1995]. Kobiety miały istotnie większy spadek kurczliwości mięśnia lewej komory niż mężczyźni. Podobnie chorzy, którzy otrzymali wyższe dawki antracyklin, mieli bardziej nasilone cechy przeciążenia lewej komory. Młodszy wiek leczonych chorych był związany z istotnym ścieńczeniem tylnej ściany lewej komory serca w rozkurczu i istotnie zmniejszoną masą lewej komory serca. Im dłuższy był okres od zakończenia terapii antracyklinami, tym mniejsza grubość ścian i wtórnie bardziej nasilone cechy przeciążenia lewej komory serca. Na podstawie tych obserwacji stworzono domniemany schemat patologicznych zmian zachodzących w mięśniu sercowym u chorych leczonych antracyklinami (ryc. 9.1).

Krischer i wsp. w obserwacji trwającej rok od zakończenia leczenia antracyklinami w grupie 6493 dzieci u 1006 odnotowali powikłania sercowo-naczyniowe: 58 przypadków objawowej niewydolności serca, 43 przypadki bezobjawowej dysfunkcji serca oraz 5 zgonów sercowych [Krischer i wsp. 1997]. Sorenson i wsp. w grupie 120 osób leczonych w przeszłości z powodu ostrych białaczek u 23% stwierdził nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym, a osoby, które otrzymały dawkę 300–550 mg/m^2, miały istotnie bardziej nasilone zaburzenia funkcji serca niż osoby leczone łączną dawką 90––279 mg/m^2 [Sorenson i wsp. 2003].

Interesujących danych dostarczają badania z bardzo odległym czasem obserwacji. Dokonano obserwacji echokardiograficznej u 189 chorych leczonych z powodu ostrych białaczek, przy czym mediana obserwacji wynosiła 8,9 lat (od 2 do 23,4 lat) [Nysom i wsp. 1998]. Dowiedziono, że osoby, które otrzymały wyższe dawki antracyklin, miały

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 140



Ryc. 9.1. Schemat powstawania poantracyklinowej dysfunkcji serca zaproponowany przez Lipshultza w 1995 roku

istotnie większy wymiar lewej komory i istotnie niższą frakcję skracania w obserwacji długoterminowej.

Pein i wsp. dokonali obserwacji trwającej minimum 15 lat [Pein i wsp. 2004]. Jako kardiotoksyczność określano objawy niewydolności serca lub bezobjawowy spadek frakcji skracania poniżej 25%, lub LVEF – spadek poniżej 50%. W ten sposób odnotowano 89 przypadków powikłań, w tym 24 przypadki niewydolności serca. Pacjenci z objawową dysfunkcją serca byli istotnie młodsi od chorych z bezobjawowymi nieprawidłowościami w badaniu echokardiograficznym. Ryzyko kardiotoksyczności korelowało z dawką napromieniowania śródpiersia. Dodatkowo przy porównaniu ryzyka przy łącznej dawce < 250 mg/m^2 z dawką 250–400 mg/m^2 ryzyko wynosiło 1,93, natomiast w porównaniu z dawką > 400 mg/m^2 ryzyko wynosiło 4,92.

Steinherz i wsp. opisali przypadki powikłań sercowo-naczyniowych w 20 lat od zakończenia leczenia antracyklinami; najczęściej były to istotne, ale bezobjawowe nieprawidłowości stwierdzane w badaniu echokardiograficznym (21%), ale również epizody objawowej niewydolności serca lub zaburzenia rytmu (do 5%) [Steinherz i wsp. 1991, Steinherz i wsp. 1995].

Kolejne badanie z obserwacją odległą trwającą 22 lata (od 15 do 27,5) udowodniło, że z upływem czasu od zakończenia terapii następuje stopniowe ciągłe pogarszanie funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, jak również zmniejszanie zmienności rytmu serca, postępujące znacznie szybciej niż w populacji osób, które nigdy nie były leczone antracyklinami [Brouwera i wsp. 2006]. Kremer i wsp. w swojej obserwacji dowodzili, że ryzyko wzrasta w czasie od zakończenia terapii antracyklinami i jeśli po 2 latach wynosi 2%, to po 15 latach 5% przy dawce kumulacyjnej około 300 mg/m^2 [Kremer i wsp. 2001]. Znaczenie wzrostu ryzyka w czasie potwierdzili również Sorensen i wsp. w badaniu 83 osób z guzami Wilmsa podczas ponaddziesięcioletniej obserwacji [Sorensen i wsp. 1995].

Można zauważyć, że bardziej współczesne badania w porównaniu z tymi sprzed kilkunastu lat stwierdzają istotnie częściej epizody kardiotoksyczności przy niższych dawkach kumulacyjnych antracyklin. Prawidłowość ta wiąże się z lepszymi technikami obrazowania, które z większą czułością dokonują trafnej oceny parametrów hemody-

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 141

namicznych mięśnia sercowego. Należy również przyjąć, że wraz ze wzrostem czasu przeżycia pacjentów leczonych antracyklinami problem późnej kardiotoksyczności będzie coraz bardziej istotny klinicznie.

LECZENIE POANTRACYKLINOWEJ NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Kardioprotekcja. Spośród leków kardioprotekcyjnych swoistych dla antracyklin wymienić należy deksrazoksan, lek chelatujący jony żelaza, hamujący reakcję Fentona w sercu, czyli powstawanie wolnych rodników hydroksylowych. Kilka randomizowanych badań oceniało efektywność kardioprotekcyjną deksrazoksanu u chorych leczonych antracyklinami [Speyer i wsp. 1992, Venturini i wsp. 1996, Wexler i wsp. 1996, Swain i wsp. 1997, Swain i wsp. 1997, Lopez i wsp. 1998, Lipshultz i wsp. 2004]. Wszystkie potwierdziły istotny kardioprotekcyjny efekt. Dzięki stosowanemu deksrazoksanowi można było bezpiecznie podać wyższą kumulacyjną dawkę doksorubicyny [Speyer i wsp. 1992, Swain i wsp. 1997]. Niestety jedno badanie randomizowane pokazało negatywny wpływ deksrazoksanu na efektywność antynowotworową doksorubicyny [Swain i wsp. 1997]. Van Dalen i wsp. dokonali metaanalizy wszystkich badań związanych z podawaniem deksrazoksanu u chorych leczonych doksorubicyną z powodu raka piersi, mięsaków oraz u dzieci z mięsakami Ewinga (tab. 9.5). Metaanaliza pokazała korzyść kardioprotekcyjną deksrazoksanu, ale ujemną stroną był możliwy negatywny wpływ na efektywność antynowotworową. Wśród 243 chorych obserwowano 24 przypadki niewydolności serca w grupie otrzymującej deksrazoksan oraz 84 przypadki w grupie bez takiej terapii [HR = 0,28; $p < 0,001$]. Obniżona efektywność antynowotworowa była na granicy znamienności statystycznej [HR = 0,88; $p = 0,06$], ale mogła niepokoić. Nie obserwowano różnicy śmiertelności ogólnej w obu grupach. Lipshultz i wsp. udowodnili kardioprotekcyjne właściwości deksrazoksanu w populacji dziecięcej [Lipshultz i wsp. 2004]. Dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczone doksorubicyną i otrzymujące deksrazoksan miały istotnie niższe stężenie troponiny sercowej, a zatem istotnie mniejsze uszkodzenie miokardium. Co ważne, efektywność leczenia białaczki była podobna w obu grupach.

Spośród klasycznych kardiologicznych leków kardioprotekcyjnych należy z pewnością wymienić inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE). Potwierdzono skuteczność prewencyjną tych leków w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [Cardinale i wsp. 2006]. Wśród 473 pacjentów leczonych chemioterapią wysokodawkową z wykorzystaniem antracyklin u 114 potwierdzono wzrost stężenia troponin po chemioterapii i randomizowano ich do enalaprilu 20 mg/24 h lub nieotrzymywania tego leku. Leczenie rozpoczynano miesiąc po ostatniej dawce chemioterapii i kontynuowano przez rok. Zmniejszenie LVEF, pogorszenie parametrów echokardiograficznych obserwowano tylko w grupie nieleczonej (43% *vs* 0%). Również niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały głównie w grupie nieleczonej enalaprilem.

W najnowszym doniesieniu prezentowanym podczas zjazdu European Society of Cardiology w Barcelonie w 2009 roku pokazano kardioprotekcyjne działanie telmisartanu u pacjentów leczonych epirubicyną [Piras i wsp. 2009]. 28 pacjentów (20 kobiet, 8 mężczyzn) rozpoczynających terapię epirubicyną z wyjściową LVEF ≥ 55%, bez cho-

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 142

Autor badania	Częstość niewydolności serca		Udział procentowy wyników badania	Ryzyko względne	Przedział ufności
	otrzymujący deksrazoksan	grupa kontrolna			
Lopez 1998	4/63	13/66	21,8%	0,44	0,21–0,93
Speyer 1992	2/76	20/74	34,8%	0,16	0,07–0,35
Swain 1997	0/168	15/181	25,7%	0,31	0,13–0,74
Swain 1997	2/81	7/104	10,5%	0,36	0,14–0,95
Venturini 1996	2/84	4/78	7,1%	0,46	0,09–0,35
ogółem			100%	0,18	0,1–0,35

Tab. 9.5. Wyniki metaanalizy dotyczącej efektywności deksrazoksanu dla wystąpienia niewydolności serca u chorych leczonych antracyklinami (na podstawie *van Dalen The Cochrane Collaboration 2005*)

rób sercowo-naczyniowych, w średnim wieku 58 lat, randomizowano tydzień przed podaniem I cyklu chemioterapii do leczenia telmisartanem 40 mg/d oraz do placebo. Badanie miało charakter podwójnie zaślepionej próby. W echokardiografii oceniano parametry rozkurczowej funkcji miokardium (m.in. tzw. SR *peak*, *strain rate peak*), a biochemicznie aktywność wolnych rodników ponadtlenkowych (ROS). Oba badania wykonywano przed chemioterapią oraz po podaniu dawki 200 mg/m^2 epirubicyny. Tylko w grupie otrzymującej placebo obserwowano niekorzystne istotne obniżenie SR *peak* oraz istotny wzrost aktywności ROS.

Udowodniono kardioprotekcyjne właściwości karwedilolu dla funkcji skurczowej i rozkurczowej serca u chorych otrzymujących antracykliny [Kalay i wsp. 2006]. Pacjenci, u których planowano podanie antracyklin, byli randomizowani do leczenia karwedilolem (12,5 mg/dziennie przez 6 miesięcy) lub placebo. Przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu chemioterapii oceniano LVEF oraz skurczowy i rozkurczowy wymiar lewej komory. Podczas sześciomiesięcznej obserwacji zmarł 1 pacjent w grupie leczonej karwedilolem oraz 4 w grupie placebo. Spadek LVEF odnotowano u 1 chorego spośród otrzymujących karwedilol oraz u 5 w grupie placebo. LVEF była podobna przed i po chemioterapii u pacjentów otrzymujących karwedilol (70,5% *vs* 69,7%; p = 0,3), ale w grupie placebo istotnie się obniżyła (68,9% *vs* 52,3%; p < 0,001). Podobnie wymiary jam serca istotnie powiększyły się tylko w grupie placebo. Ponadto w badaniu dopplerowskim fala E oraz E/A (przybliżona ocena funkcji rozkurczowej lewej komory) były istotnie zredukowane w grupie placebo.

Leczenie. Pierwsze obserwacje kliniczne wskazywały, że niewydolność serca poantracyklinowa jest nieodwracalna i ma bardzo złe rokowanie [Minow i wsp. 1975, Lefrak i wsp. 1973, Cortes i wsp. 1978]. Efektem leczenia wysokimi dawkami antracyklin jest utrata żywotności kardiomiocytów i trwała dysfunkcja skurczowa, która u wielu pacjentów jest całkowicie bezobjawowa. Rekomendacje towarzystw kardiologicznych za-

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 143

lecają, aby takich chorych nie kwalifikować do dalszego leczenia antracyklinami, ryzyko późniejszej progresji niewydolności serca jest bowiem bardzo wysokie.

Kilka prac udokumentowało skuteczność karwedilolu w leczeniu poantracyklinowej niewydolności serca [Fazio i wsp. 1998, Noria i wsp. 2000, Mukai i wsp. 2004]. Przeprowadzono badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, w którym porównywano terapię enalaprilem i placebo u 135 chorych leczonych chemioterapią z wykorzystaniem antracyklin w okresie dziecięcym [Silber i wsp. 2004]. Pierwszorzędowym punktem obserwacji był spadek wysiłkowej pojemności minutowej serca, drugorzędowym – wzrost ciśnienia skurczowego lewej komory. Terapia enalaprilem nie wpływała istotnie na pojemność minutową serca, ale korzystnie redukowała ciśnienie skurczowe lewej komory. Lipshultz i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę leczenia enalaprilem 12 osób bez objawów oraz 6 osób z objawami niewydolności serca po terapii antracyklinami [Lipshultz i wsp. 2002]. Było to badanie z obserwacją długoterminową – wszystkim okresowo wykonywano kontrolną echokardiografię. Okazało się, że w pierwszych 6 latach terapii enalaprilem zmniejszyły się: rozstrzeń (tj. zmniejszenie wymiarów) jamy lewej komory serca, obciążenie następcze (*afterload*), frakcja skracania oraz masa lewej komory. Jednakże pomiędzy 6. a 10. rokiem obserwacji wyżej wymienione parametry lewej komory serca pogorszyły się ponownie. Ponadto grubienie mięśnia sercowego (*LV wall thickness*) pogarszało się przez cały czas trwania badania.

Dane z powyższych małych badań wskazują, że rola terapii inhibitorem ACE u pediatrycznych chorych leczonych antracyklinami nie jest jednoznaczna. Ostatnio odnotowano, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (walsartan) istotnie zapobiega ostrej kardiotoksyczności doksorubicyny u chorych z chłoniakami [Nakamae i wsp. 2005]. Ostra kardiotoksyczność była rozpoznawana na podstawie zapisu elektrokardiograficznego, wyniku badania echokardiograficznego i markerów neurohumoralnych. Niemniej Shukla i wsp. na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2008 roku raportowali, że odstawienie beta-adrenolityków lub inhibitorów ACE u chorych z niewydolnością serca indukowaną chemioterapią wiąże się z istotnym wzrostem umieralności.

PODSUMOWANIE

Stosowanie antracyklin w jakimkolwiek schemacie leczenia chorób nowotworowych, w tym również **szpiczaka mnogiego**, wiąże się z istotnym ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego. W powyższym rozdziale przedyskutowano mechanizm tego uszkodzenia, czynniki ryzyka takiego uszkodzenia, różnicowanie pomiędzy poszczególnymi antracyklinami, ich formami technologicznymi, jak i potencjalne metody zapobiegania takiemu uszkodzeniu. Poza wczesną detekcją uszkodzenia lewej komory serca w takich przypadkach zalecić można również prewencyjne podawanie inhibitorów ACE (lub antagonistów receptorów angiotensynowych) u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań. U chorych z już uszkodzonym mięśniem sercowym rozpoczęcie chemioterapii antracyklinami powinno wiązać się z równoczesnym leczeniem kardiologicznym, z włączeniem inhibitorów ACE i beta-adrenolityków. Potrzebne są jednak szersze badania i obserwacje, w tym również wykonywane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, aby uznać takie postępowanie za standard opieki internistycznej.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 144

Piśmiennictwo

Benjamin R.S., Wiernik P.H., Bachur N.R. *Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas*. Med Pediatr Oncol 1975; 1: 63–76.

Bock J., Doenitz A., Andreesen R., Reichle A., Hennemann B. *Pericarditis after high-dose chemotherapy: more frequent than expected?* Onkologie 2006; 29 (7): 321–324.

Bristow M.R., Billingham M.E., Mason J.W., Daniels J.R. *Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity*. Cancer Treat Rep 1978; 62: 873–879.

Bristow M.R., Thompson P.D., Martin R.P., Mason J.W., Billingham M.E., Harrison D.C. *Early anthracycline cardiotoxicity*. Am J Med 1978; 65 (5): 823–832.

Brouwer C.A., Gietema J.A., Van Den Berg M.P. i wsp. *Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour*. Ann Oncol 2006.

Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. i wsp. *Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition*. Circulation 2006; 114 (23): 2474–2478.

Chow A.Y., Chin C., Dahl G., Rosenthal D.N. *Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study*. J Clin Oncol 2006; 24: 925–928.

Clements I.P., Davis B.J., Wiseman G.A. *Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation*. Nucl Med Commun 2002; 23: 521–527.

Cortes E.P., Gupta M., Chou C., Amin V.C., Folkers K. *Adriamycin cardiotoxicity: early detection by systolic time interval and possible prevention by coenzyme Q10*. Cancer Treat Rep 1978; 62: 887–891.

Crossley R.J.: *Clinical safety and tolerance of mitoxantrone*. Semin Oncol 1984; 11: 54–58.

Di Bella N.J., Khan M.M., Dakhil S.R., Logie K.W., Marsland T.A., Weinstein R.E., Mirabel M.Y., Asmar L. *Pegylated liposomal doxorubicin as single-agent treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II multicenter study*. Clin Lymphoma 2003; 3 (4): 235–240.

Dimopoulos M.A., Pouli A., Zervas K., Grigoraki V., Symeonidis A., Repoussis P., Mitsouli C., Papanastasiou C., Margaritis D., Tokmaktsis A., Katodritou I., Kokkini G., Terpos E., Vyniou N., Tzilianos M., Chatzivassili A., Kyrtsonis M.C., Panayiotidis P., Maniatis A. *Greek Myeloma Study Group. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma*. Ann Oncol 2003; 14 (7): 1039–1044.

Doyle J.J., Neugut A.I., Jacobson J.S., Grann V.R., Hershman D.L. *Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study*. J Clin Oncol 2005; 23: 8597–8605.

Elbl L., Vasova I., Tomaskova I., Jedlicka F., Navratil M., Pospisil Z., Vorlicek J. *Cardiac function and cardiopulmonary performance in patients after treatment for non-Hodgkin's lymphoma*. Neoplasma 2006; 53(2): 174–181.

Ewer M.S., Lippman S.M. *Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity*. J Clin Oncol 2005; 23: 2900–2902.

Fazio S., Palmieri E.A., Ferravante B., Bone F., Biondi B., Sacca L. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy treated with carvedilol*. Clin Cardiol 1998; 21: 777–779.

Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. i wsp. *Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy*. N Engl J Med 2000; 342: 1077–1084.

Fisher P.W., Salloum F., Das A., Hyder H., Kukreja R.C. *Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity*. Circulation 2005; 111: 1601–1610.

Gabizon A.A. *Liposomal anthracyklines*. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 431–450.

Gennari A., Biadi O., Danesi R., Del Tacc M. *Cardiotoxicity of other anthracyclines and anthracycline analogues. In Ewer MS, Yeh E* (eds). Cancer and the Heart. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc 2006; 33–41.

Gianni L., Zweier J.L., Levy A., Myers C.E. *Characterization of the cycle of iron-mediated electron transfer from Adriamycin to molecular oxygen*. J Biol Chem 1985; 260: 6820–6826.

Goorin A.M., Chauvenet A.R., Perez-Atayde A.R., Cruz J., Mckone R., Lipshultz S.E. *Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer.* J Pediatr 1990; 116: 144–147.

Gottlieb S.L., Edmiston W.A. Jr, Haywood L.J. *Late, late doxorubicin cardiotoxicity*. Chest 1980; 78: 880–882.

Green D.M., Grigoriev Y.A., Nan B., Takashima J.R., Norkool P.A., D'Angio G.J., Breslow N.E. *Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group*. J Clin Oncol 2001; 19: 1926–1934.

Haddy T.B., Adde M.A., McCalla J. i wsp. *Late effects in long-term survivors of high-grade non- Hodgkin's lymphomas*. J Clin Oncol 1998; 16: 2070–2079.

Heintel D., Skrabs C., Hauswirth A., Eigenberger K., Einberger C., Raderer M., Sperr W.R., Knöbl P., Müllauer L., Uffmann M., Dieckmann K., Gaiger A., Jäger U. *Nonpegylated liposomal doxorubicin is highly active in patients with B and T/NK cell lymphomas with cardiac comorbidity or higher age*. Ann Hematol 2010; 89 (2): 163–169.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 145

He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. i wsp. *Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study*. Arch Intern Med 2001; 161: 996–1002.

Hequet O., Le Q.H., Moullet I. i wsp. *Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults*. J Clin Oncol 2004; 22: 1864–1871.

Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A., Tsai W.Y., Grann V.R., Jacobson J.S. *Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 2008; 26 (19): 3159–3165.

Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., Feldman A.M., Francis G.S., Ganiats T.G., Jessup M., Konstam M.A., Mancini D.M., Michl K., Oates J.A., Rahko P.S., Silver M.A., Stevenson L.W., Yancy C.W., Antman E.M., Smith S.C. Jr, Adams C.D., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Jacobs A.K., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B. *ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. Circulation 2005; 112: 154–235.

Jones R.L., Swanton C., Ewer M.S. *Anthracycline cardiotoxicity*. Expert Opin. Drug Saf 2006; 5 (6): 791–809.

Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A. *Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (11): 2258–2262.

Kalivendi S.V., Kotamraju S., Zhao H., Joseph J., Kalyanaraman B. *Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. Effect of antiapoptotic antioxidants and calcium.* J Biol Chem 2001; 276: 47266–47276.

Kim Y.D., Lees D.E., Lake C.R. i wsp. *Hyperthermia potentiates doxorubicin-related cardiotoxic effects*. JAMA 1979; 241: 1816–1817.

Kotamraju S., Kalivendi S.V., Konorev E., Chitambar C.R., Joseph J., Kalyanaraman B. *Oxidant-induced iron signaling in Doxorubicin-mediated apoptosis.* Methods Enzymol 2004; 378: 362–382.

Kotamraju S., Konorev E.A., Joseph J., Kalyanaraman B. *Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitrone spin traps and ebselen. Role of reactive oxygen and nitrogen species*. J Biol Chem 2000; 275: 33585–33592.

Kremer L.C., Van Dalen E.C., Offringa M., Ottenkamp J., Voute P.A. *Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study*. J Clin Oncol 2001; 19: 191–196.

Kremer L.C.M., van Dalen E.C., Offringa M., Voute P.A. *Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review*. Annals of Oncology 2002; 13: 503–512.

Krischer J.P., Epstein S., Cuthbertson D.D., Goorin A.M., Epstein M.L., Lipshultz S.E. *Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience*. J Clin Oncol 1997; 15: 1544–1552.

Lee B.H., Goodenday L.S., Muswick G.J., Yasnoff W.A., Leighton R.F., Skeel R.T. *Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy*. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 184–188.

Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A. *A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity*. Cancer 1973; 32: 302–314.

Levine A.M., Tulpule A., Espina B., Sherrod A., Boswell W.D., Lieberman R.D., Nathwani B.N., Welles L. *Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response*. J Clin Oncol 2004; 22 (13): 2662–2670.

Limat S., Demesmay K., Voillat L. i wsp. *Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non- Hodgkin's lymphoma.* Ann Oncol 2003; 14: 277–281.

Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D., Perez-Atayde A.R., Sallan S.E., Sanders S.P. *Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood.* N Engl J Med 1991; 324: 808–815.

Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. i wsp. *Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer*. N Engl J Med 1995; 332: 1738–1743.

Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. i wsp. *Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer.* J Clin Oncol 2002; 20: 4517–4522.

Lipshultz S.E., Rifai N., Dalton V.M., Levy D.E., Silverman L.B., Lipsitz S.R., Colan S.D., Asselin B.L., Barr R.D., Clavell L.A., Hurwitz C.A., Moghrabi A., Samson Y., Schorin M.A., Gelber R.D., Sallan S.E. *The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med 2004; 351(2): 145–153.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 146

Lopez M., Vici P., Di Lauro K., Conti F., Paoletti G., Ferraironi A., Sciuto R., Giannarelli D., Maini C.L. *Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas.* J Clin Oncol. 1998; 16 (1): 86–92.

Martino R., Perea G., Caballero M.D., Mateos M.V., Ribera J.M., de Oteyza J.P., Arranz R., Terol M.J., Sierra J., San Miguel J.F. *Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study*. Haematologica 2002; 87 (8): 822–827.

Mather F.J., Simon R.M., Clark G.M., Von Hoff D.D. *Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone: Southwest Oncology Group Phase II studies*. Cancer Treat Rep 1987; 71: 609–613.

Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev 2004; 56: 185–229.

Minow R.A., Gottlieb J.A. *Adriamycin cardiotoxicity*. Ann Intern Med 1975; 82: 855–856.

Mukai Y., Yoshida T., Nakaike R. i wsp. *Five cases of anthracycline-induced cardiomyopathy effectively treated with carvedilol*. Intern Med 2004; 43: 1087–1088.

Nadal-Ginard B., Kajstura J., Anversa P., Leri A. *A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration.* J Clin Invest 2003; 111: 1457–1459.

Nakamae H., Tsumura K., Terada Y. i wsp. *Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone*. Cancer 2005; 104: 2492–2498.

Nielsen D., Jensen J.B., Dombernowsky P. *Epirubicin cardiotocixity: a study of 135 patients with advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1990; 8 (11): 1806–1810.

Noori A., Lindenfeld J., Wolfel E., Ferguson D., Bristow M.R., Lowes B.D. *Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Card Fail 2000; 6: 115–119.

Nousiainen T., Vanninen E., Jantunen E., Puustinen J., Remes J., Rantala A., Hartikainen J. *Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide ventriculographic and echocardiographic study*. Leuk Lymphoma 2002; 43 (9): 1807–1811.

Nysom K., Holm K., Lipsitz S.R. i wsp. *Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia.* J Clin Oncol 1998; 16 (2): 545–550.

Olson R.D., Mushlin P.S. *Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses*. FASEB J 1990; 4: 3076–3086.

Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P., Bladé J., Hajek R., Spencer A., San Miguel J., Robak T., Dmoszynska A., Horvath N., Spicka I., Sutherland H.J., Suvorov A.N., Zhuang S.H., Parekh T., Xiu L., Yuan Z., Rackoff W., Harousseau J.L. *Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression*. J Clin Oncol 2007; 25 (25): 3892–3901.

Pai V.B., Nahata M.C. *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention.* Drug Saf 2000; 22 (4): 263–302.

Pein F., Sakiroglu O., Dahan M. i wsp. *Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy*. Br J Cancer 2004; 91: 37–44.

Rifkin R.M., Gregory S.A., Mohrbacher A., Hussein M.A. *Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial.* Cancer 2006; 106 (4): 848–858.

Rigacci L. *Liposomal doxorubicin: emergent data in lymphoproliferative disease*. Haematologica reports 2006; 2 (7): 63–65.

Rigacci L, Mappa S, Nassi L, Alterini R, Carrai V, Bernardi F, Bosi A. *Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines*. Hematol Oncol 2007; 25 (4): 198–203.

Rinehart J.J., Lewis R.P., Balcerzak S.P. *Adriamycin cardiotoxicity in man*. Ann Intern Med 1974; 81: 475–478.

Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., Nielsen G., Skovsgaard T., Andersen PK. *New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients.* J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1058–1067.

Ryberg M., Nielsen D., Skovsgaard T., Hansen J., Jensen B.V., Dombernowsky P. *Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol 1998; 16: 3502–3508.

Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C. i wsp. *Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group*. Circulation 2008; 117.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 147

Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. i wsp. *Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines*. J Clin Oncol 2004; 22: 820–828.

Silber J.H., Jakacki R.I., Larsen R.L., Goldwein J.W., Barber G. *Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls*. Med Pediatr Oncol 1993; 21: 477–479.

Simmons A., Vacek J.L., Meyers D. *Anthracycline-induced cardiomyopathy*. Postgrad Med 2008; 120 (4): 67–72.

Simunek T., Sterba M., Holeckova M. i wsp. *Myocardial content of selected elements in experimental anthracycline-induced cardiomyopathy in rabbits*. Biometals 2005; 18: 163–169.

Sorensen K., Levitt G.A., Bull C., Dorup I., Sullivan I.D. *Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study*. Cancer 2003; 97: 1991–1998.

Sorensen K., Levitt G., Sebag-Montefiore D., Bull C., Sullivan I. *Cardiac function in Wilms' tumor survivors*. J Clin Oncol 1995; 13: 1546–1556.

Speyer J.L., Green M.D., Zeleniuch-Jacquotte A., Wernz J.C., Rey M., Sanger J., Kramer E., Ferrans V., Hochster H., Meyers M. i wsp. *ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer*. J Clin Oncol 1992; 10 (1): 117–127.

Srebot V., Sbrana F., Maffei A., Solinas M., Rovai D. *Cardiotoxicity induced by chemo- and radiotherapy*. Recenti Prog Med 2009; 100 (11): 493–498.

Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C. *Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients*. Med Pediatr Oncol 1995; 24: 352–361.

Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T., Heller G., Murphy M.L. *Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy*. JAMA 1991; 266: 1672–1677.

Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Ewer M.S., Bianchine J.R., Gams R.A. *Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy*. J Clin Oncol 1997; 15 (4): 1333–1340.

Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchine J.R., Gams R.A. *Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1997; 15 (4): 1318–1332.

Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. *Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials*. Cancer 2003; 97: 2869–2879.

Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M., Giannouli S., Siakantaris M.P., Vassilakopoulos T., Pangalis G.A. *Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) non-Hodgkin's lymphoma*. Anticancer Res 2002; 22 (3): 1845–1848.

Unverferth D.V., Unverferth B.J., Balcerzak S.P., Bashore T.A., Neidhart J.A. *Cardiac evaluation of mitoxantrone*. Cancer Treat Rep 1983; 67: 343–350.

Venturini M., Michelotti A., Del Mastro L., Gallo L., Carnino F., Garrone O., Tibaldi C., Molea N., Bellina R.C., Pronzato P., Cyrus P., Vinke J., Testore F., Guelfi M., Lionetto R., Bruzzi P., Conte P.F., Rosso R. *Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1996; 14 (12): 3112–3120.

Visani G., Guiducci B., D'adamo F., Mele A., Nicolini G., Leopardi G., Sparaventi G., Barulli S., Malerba L., Isidori A., Malagola M. & Piccaluga P.P. *Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma*. Leukemia & Lymphoma 2005; 46 (3): 477–479.

Visani G., Isidori A. *Nonpegylated liposomal doxorubicin in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: where we stand*. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9 (3): 357–363.

Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L. Jr, Von Hoff A.L., Rozencweig M, Muggia FM. *Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure*. Ann Intern Med 1979; 91: 710–717.

Wexler L.H., Andrich M.P., Venzon D., Berg S.L., Weaver-McClure L., Chen C.C., Dilsizian V., Avila N., Jarosinski P., Balis F.M., Poplack D.G., Horowitz M.E. *Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin*. J Clin Oncol 1996; 14 (2): 362–372.

Wojnowski L., Kulle B., Schirmer M. i wsp. *NAD(P)H Oxidase and Multidrug Resistance Protein Genetic Polymorphisms Are Associated With Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity*. Circulation 2005; 112: 3754–3762.

Wolf M.B., Baynes J.W. *The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction*. Biochim Biophys Acta 2006; 1760: 267–271.

Zhou S., Starkov A., Froberg M.K., Leino R.L., Wallace K.B. *Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin.* Cancer Res 2001; 61: 771–777.

Zuppinger C., Timolati F., Suter T.M. *Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy*. Cardiovasc Toxicol 2007; 7 (2): 61–66.

r9_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 148

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 149

10

Artur Jurczyszyn

Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego

New drugs in the therapy of multiple myeloma

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 150

Streszczenie

Terapia szpiczaka mnogiego w ostatnich latach uległa zasadniczej zmianie. Chociaż znane są i coraz bardziej udoskonalane sposoby terapii, to wciąż szpiczak pozostaje chorobą nieuleczalną. Jednak mediana przeżycia znacząco się wydłuża dzięki nowym lekom. W związku z ciągłym postępem w medycynie w ostatnim okresie pojawiło się kilka nowych sposobów leczenia, które rzuciły wyzwanie tradycyjnym paradygmatom terapeutycznym. W niniejszej pracy autor opisuje między innymi zastosowanie talidomidu (Thalidomide), lenalidomidu (Revlimid) i bortezomibu (Velcade) w leczeniu szpiczaka. Autor przedstawia aktualne, bogate doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności i toksyczności tych leków, a także pokazuje, w jaki sposób włączenie ich do tradycyjnych terapii może poprawić wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, leczenie, talidomid, lenalidomid, bortezomib.

Abstract

Multiple myeloma therapy has been changed significantly in last ten years. Although treatable, multiple myeloma remains incurable in virtually all cases, with prolongation of median survival. Fortunately for patients with this disease, traditional treatment paradigms have been challenged with the emergence of a number of new therapies entering clinical practice over the last times. In this review, author focus on the use of thalidomide (Thalidomide), lenalidomide (Revlimid) and bortezomib (Velcade) in the treatment of myeloma. Author presents the current clinical experience with respect to efficacy and toxicity of these promising new agents and how the incorporation of these drugs with traditional therapies may improve the outcome for patients with multiple myeloma.

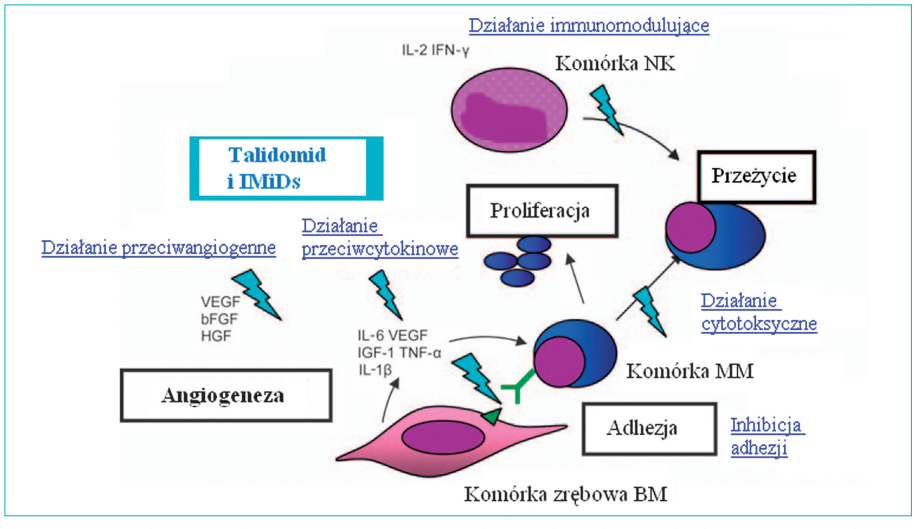
Key words: multiple myeloma, treatment, thalidomide, lenalidomide, bortezomib.

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 151

WSTĘP

Leczenie szpiczaka mnogiego (MM) na całym świecie od 1958 roku, czyli od momentu odkrycia sarkolizyny w Rosji, było oparte na tzw. złotym standardzie, czyli połączeniu dwóch leków: melfalanu i prednizonu (MP). Jednak te czasy mamy szczęśliwie już za sobą. Obecnie u chorych poniżej 65.–70. roku życia z postępującym nowotworem za optymalne leczenie uważa się indukcję remisji i dalej wysokodozowaną terapię opartą na melfalanie, wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT, *auto peripheral blood stem cell transplantation*, przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych). Zgodnie z najnowszymi doniesieniami i obiecującymi wynikami (*ASH 2009 – Jesus San Miguel*) jako uwarunkowanie przed auto-PBSCT należy rozważyć połączenie melfalanu i busulfanu (BUMEL) lub melfalanu oraz bortezomibu. Do niedawna najpowszechniej używanym cyklem indukującym pierwszego rzutu był schemat VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon). Jednak w wielu niezależnych próbach klinicznych wykazano, iż VAD nie powinien być nadal używany, gdyż leczenie indukcyjne oparte na talidomidzie (np. CTD: cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; TD: talidomid, deksametazon; TAD: talidomid, adriamycyna, deksametazon) lub na bortezomibie (np. BzD: bortezomib, deksametazon, lub PAD: bortezomib, adriamycyna, deksametazon) jest znacząco skuteczniejsze w porównaniu z cyklem VAD. W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną wykazano, że w porównaniu z chemioterapią w dawkach konwencjonalnych auto-PBSCT poprawia czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czas całkowitego przeżycia (OS) [Attal i wsp. 1996, Child i wsp. 2003]. W przypadku chorych, u których nie jest możliwe przeszczepienie PBPC, standardem terapeutycznym pozostaje leczenie konwencjonalnymi dawkami melfalanu, prednizolonu oraz talidomidu [Facon i wsp. 2006]. Ponadto u pacjentów powyżej 70. roku życia można stosować schemat VMP (MP + bortezomib) [San Miguel i wsp. 2008] oraz MPR (MP + lenalidomid) [Palumbo i wsp. 2007]. Pomimo leczenia często choroba nawraca i w sposób postępujący staje się oporna na kolejną terapię [Jurczyszyn i wsp. 2007]. W ostatnich latach prowadzono liczne badania kliniczne dotyczące celowanych terapii z zastosowaniem nowych leków, którymi są już zarejestrowane: talidomid, jego pochodna – lenalidomid, oraz bortezomib – pierwszy inhibitor proteasomów. Bortezomib został zatwierdzony w 2003 roku przez Europejską Agencję ds. Produktów Medycznych (EMEA) w Unii Europejskiej do stosowania u pacjentów z chorobą postępującą, ponadto w 2008 roku po badaniu VISTA [San Miguel i wsp. 2008] został zarejestrowany jako leczenie w pierwszej linii. W 2006 roku lenalidomid (Revlimid) został zarejestrowany przez Urząd ds. Żywności i Rejestracji Leków Stanów Zjednoczonych Ameryki do leczenia chorych na MM (tab. 10.1). W patogenezie MM główne miejsce zajmuje interakcja pomiędzy mikrośrodowiskiem szpiku kostnego a komórkami szpiczaka zależna od licznych cytokin, takich jak m.in.: interleukina-6 (IL-6), insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) i czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) [Jurczyszyn 2003] (ryc. 10.1). Wymienione cytokiny uruchamiają sygnalizację kaskad RAF/MAPK i JAK/STAT poprzez czynnik

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 152



Ryc. 10.1. Komórki szpiczaka mnogiego (MM) i mikrośrodowisko szpiku kostnego; mechanizmy działania talidomidu i leków immunomodulujących (IMiDs). Interakcja komórek szpiczakowych z mikrośrodowiskiem jest ważnym elementem biologii choroby. Talidomid działa poprzez liczne mechanizmy, w tym hamujące angiogenezę, zapobiegające adhezji i wywierające działania immunostymulujące i przeciwcytokinowe bFGF, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; BM – szpik kostny; HGF – czynnik wzrostu hepatocytów; IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu; IFN – interferon; IL – interleukina; TNF – czynnik martwicy nowotworów; VEGF – naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka. Na podstawie materiałów od Celgene Corporation (zmodyfikowane przez autora)

jądrowy-κB (NF-κB), co następnie sprzyja proliferacji oraz przeżyciu komórek, a także hamuje apoptozę. Ważnym czynnikiem biorącym udział w modulowaniu cyklu komórkowego jest szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt. Szlak ten odgrywa rolę w indukcji lekooporności, obserwowanej typowo u pacjentów z nawrotem choroby. Angiogeneza, która na terenie szpiku kostnego jest zależna od cytokin proangiogennych, m.in. naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF) i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (b-FGF), odgrywa zasadniczą rolę w proliferacji komórek szpiczaka. Mechanizm ten jest kluczowym celem wielu sposobów terapeutycznych [Hideshima i wsp. 2002].

TALIDOMID

Talidomid (α-*N*-ftalimido-glutarimid) ma budowę dwupierścieniową i zawiera asymetryczny atom węgla. Wydaje się, że talidomid, działając na wiele szlaków, moduluje przyleganie komórek, hamuje angiogenezę poprzez inhibicję wytwarzania TNF-α, IL-6 i innych cytokin, jak również poprzez bezpośrednie działanie na wzrost patologicznych plazmocytów, apoptozę oraz kontrolę immunologiczną przez limfocyty T. Pozostaje niejasne, który z tych procesów w głównej mierze odpowiada za działanie przeciwnowo-

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa (Firma)	Mechanizmy działania	Sposób podawania (droga, dawka, połączenia)	Dane	Działania toksyczne
talidomid	Thalidomide (Pharmion) Myrin (Lipomed SA) Thalomid (Celgene)	Wielorakie, w tym hamujące angiogenezę, immunostymulujące oraz interakcja ze zrębem szpiku	Doustnie, 100–200 mg; podawany zazwyczaj z deksametazonem	Badania fazy II i III	Teratogenność, senność, neuropatia, zaparcia, powikłania zakrzepowo-zatorowe
lenalidomid	Revlimid (Celgene)	Różne, w tym przeciwangiogenne, immunopobudzające i interakcje ze zrębem. Znacznie silniejsze niż w przypadku talidomidu.	Doustnie, 25 mg, w dni 1–21 w cyklu 28-dniowym; podawany zazwyczaj z deksametazonem	Badania fazy III (MM009 i MM010): porównanie z deksametazonem w nawrocie MM	Małopłytkowość, neutropenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe
bortezomib	Velcade (Janssen-Cilag)	Inhibitor proteasomów wpływający na geny zależne od czynnika jądrowego NFκB (w tym szlaki apoptotyczne, adhezji komórek i angiogenetyczne)	Wstrzyknięcie dożylne, 1,3 mg/m^2, w dniach 1, 4, 8 i 11 w cyklu 21-dniowym	Badanie fazy III (APEX): porównanie z deksametazonem w nawrocie MM	Neuropatia, cytopenie, zmęczenie, biegunki

APEX, Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions; MM, szpiczak mnogi; PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tab. 10.1. Podsumowanie nowych leków stosowanych w terapii MM

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 153

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 154

tworowe talidomidu, którego przebieg może wyglądać różnie u poszczególnych chorych [Hideshima i wsp. 2000, Anderson i wsp. 2005].

Talidomid jest dobrze poznanym lekiem teratogennym, wywołującym u dzieci stosujących go matek zaburzenia wzrostu kończyn, kości, uszu i inne bardzo znaczące wady wrodzone. Z tego powodu zlecanie podawania talidomidu, np. w Australii, podlega sprawdzeniu przez program kontrolny, obejmujący ścisłą edukację wszystkich pacjentów odnośnie potencjalnego ryzyka wraz z surowym stosowaniem antykoncepcji u chorych obciążonych ryzykiem. Każdego pacjenta należy zarejestrować w programie kontrolnym i uzyskać numer zezwolenia dla indywidualnego zlecenia leku przez lekarza wraz z odpowiednim na to pozwoleniem.

Liczne badania [Singhal i wsp. 1999, Mileshkin i wsp. 2003, Yakoub-Agha i wsp. 2002, Neben i wsp. 2002, Hus i wsp. 2001] nad stosowaniem samego talidomidu w nawrocie szpiczaka wykazały zgodnie odsetek odpowiedzi o wartości około 30% (> 50% zmniejszenie paraproteiny). Do powyższych badań włączano pacjentów ze szpiczakiem w stadium „schyłkowym", u których wyczerpano już większość innych opcji terapeutycznych. Wyniki opisujące medianę trwania odpowiedzi wynoszącą 6–12 miesięcy (przy utrzymywaniu się remisji u około 20–30% chorych przez 12 miesięcy) wykazały, że talidomid przynosi korzyści u pacjentów, którzy przy braku jego stosowania mieliby bardzo ograniczone inne opcje terapeutyczne. W przeglądzie ponad 30 badań fazy II nad monoterapią talidomidem w nawrotach MM relacjonowano u 1674 pacjentów całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wynoszący 29,4% i medianę OS wynoszącą 14 miesięcy [Glasmacher A i wsp. 2006, Prince i wsp. 2005]. Lepsze wyniki leczenia uzyskano u chorych w młodszym wieku, z niższą aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz obniżonym stężeniem β_2-mikroglobuliny w surowicy. Warto odnotować, że w większości opublikowanych badań stosowano dawkę 200–800 mg/dobę leku, chociaż niższe dawki rzędu 50–100 mg/dobę są również skuteczne, a co ważne – mało toksyczne [Palumbo i wsp. 2004]. Badanie francuskie [Yakoub-Agha i wsp. 2005], porównujące dawki 400 mg/dobę i 100 mg/dobę, wykazało, że w ramieniu 400 mg odsetek odpowiedzi był wyższy niż w ramieniu 100 mg. Jeśli jednak chodzi o jednoroczny OS, nie było widocznych żadnych różnic, w ramieniu 100 mg zaś było zdecydowanie mniej działań niepożądanych, wynikających z użycia leku. Biorąc pod uwagę aktualne dane, zaleca się dawkę docelową 100–200 mg/dobę.

W oparciu o wyniki badań *in vitro*, dowodzące działania synergistycznego talidomidu z wieloma innymi lekami, stworzono różne schematy, w szczególności do stosowania jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu, często u chorych, u których wystąpił nawrót po terapii wysokodozowanej połączonej z auto-PBPC [Hideshima i wsp. 2000]. Połączenie talidomid-deksametazon (thal-dex) pozwala na osiągnięcie odpowiedzi (odsetek rzędu 50%) przy względnie krótkiej medianie czasu odpowiedzi wielkości jednego miesiąca [Dimopoulos i wsp. 2001, Palumbo i wsp. 2004, Anagnostopoulos i wsp. 2003]. Inni badacze, łącząc talidomid z chemioterapią, szczególnie u chorych obciążonych dużym ryzykiem, wykazali odpowiedzi u około 2/3 pacjentów przy medianie przeżycia ponad osiemnaście miesięcy [Lee i wsp. 2003, Barlogie i wsp. 2001, Moehler i wsp. 2001, Dimopoulos i wsp. 2004, Garcia-Sanz i wsp. 2004, Hussein i wsp. 2006]. Podobnie jak w przypadku nawrotu wykazano skuteczność talidomidu u chorych nieleczonych na MM. W badaniach fazy II nad talidomidem jako lekiem pierwszego rzutu odsetki odpowiedzi wynosiły około 36% w monoterapii [Weber i wsp. 2003], przy wzroście do 62––72% w połączeniu z deksametazonem [Weber i wsp. 2003, Cavo i wsp. 2004, Rajkumar i wsp. 2002]. W badaniu amerykańskim ECOG fazy III [Rajkumar i wsp. 2006], po-

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 155

równującym deksametazon z talidomidem lub bez talidomidu, wykazano wyższe odsetki odpowiedzi (63 *vs* 41% odpowiednio) przy terapii łączonej, chociaż skutki uboczne, szczególnie polineuropatia obwodowa i zakrzepica żył głębokich (DVT), były większe w ramieniu thal-dex. W retrospektywnym badaniu wykazano wyższe odsetki odpowiedzi przy połączeniu talidomidu z deksametazonem (76%) niż w przypadku tradycyjnych schematów VAD (52%) jako leczenia indukcyjnego [Cavo i wsp. 2005]. Wyższa częstość DVT (15%) przy połączeniach talidomidu z deksametazonem była zrównoważone przez częstsze występowanie neutropenii (12%) przy cyklu VAD.

W trakcie intensywnych badań zastosowano talidomid jako leczenie podtrzymujące następujące po terapii wysokodozowanej połączonej z auto-PBSCT. Badanie francuskie grupy IFM wykazało, że talidomid poprawiał EFS, lecz nie miał wpływu na OS [Attal i wsp. 2006]. Obecnie nie zaleca się leczenia podtrzymującego talidomidem po auto-PBSCT.

Najczęstsze skutki uboczne stosowania talidomidu obejmują senność, zaparcia, suchość w ustach, umiarkowaną retencję płynów i wysypki skórne. Efekty toksyczne związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego, szczególnie bradykardia, są również rzadkie i czasem wymagają wszczepienia rozrusznika. Polineuropatia obwodowa wywołana uszkodzeniem aksonalnym jest kolejnym dobrze poznanym powikłaniem korelującym z dawką kumulacyjną, występującym z tego powodu częściej u osób otrzymujących talidomid przez ponad 12 miesięcy [Mileshkin i wsp. 2006]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) bardzo rzadko występuje podczas stosowania samego talidomidu (3%), ale relacjonowano odsetki rzędu 10–15% przy stosowaniu tego leku w połączeniu z deksametazonem oraz do 25% przy stosowania wraz z chemioterapeutykami, w szczególności z antracyklinami [Zangari i wsp. 2002, Zangari i wsp. 2004]. Stosowano liczne strategie zapobiegawcze. Początkowo wykazano zmniejszenie zapadalności na VTE przy stosowaniu LMWH [Zangari i wsp. 2004]. Następnie ta sama grupa relacjonowała jednak brak korzyści [Barlogie i wsp. 2006], podczas gdy grupa włoska GIMEMA [Palumbo i wsp. 2006] wykazała wśród pacjentów leczonych MPT zmniejszenie występowania VTE z 20% do 3% dzięki stosowaniu enoksaparyny. Baz i wsp. [Baz i wsp. 2005] stosowali z sukcesem niskie dawki aspiryny, a inni badacze zalecali terapeutyczne stosowanie warfaryny ze wskazaniem na wartości INR w zakresie 2,0–3,0 [Rajkumar i wsp. 2005].

LENALIDOMID (REVLIMID)

Lenalidomid należy do klasy substancji określanych jako leki immunomodulujące – analogi talidomidu o podobnych mechanizmach działania, ale o zdecydowanie większej sile terapeutycznej. Lenalidomid jest w porównaniu z talidomidem do 2000 razy silniejszym stymulatorem proliferacji limfocytów T oraz wytwarzania IL-2 i interferonu-γ, zwiększającym tym samym odpowiedź komórek NK gospodarza. Pobudza także apoptozę indukowaną przez FAS i zmniejsza wydzielanie IL-6 i TNF-α [Anderson 2005]. Ponadto lenalidomid w porównaniu z talidomidem ma mniej działań niepożądanych, tj. dużo rzadsze występowanie senności i polineuropatii, ale częstsze cytopenii. Dane przedkliniczne nie dostarczają dowodów na działania teratogenne lenalidomidu.

W badaniach wczesnej fazy nad lenalidomidem określono maksymalną tolerowaną dawkę leku jako 25 mg/dobę, przy czym efektem toksycznym ograniczającym stosowanie jest mielosupresja. Obiecujące wyniki dało kilka badań fazy II przeprowadzonych

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 156

u chorych z nawrotem choroby lub lekoopornością, z których wielu otrzymywało uprzednio talidomid i/lub terapię wysokodozowaną połączoną z auto-PBSCT [Richardson i wsp. 2006, Richardson i wsp. 2005].

W 2007 roku [Dimopoulos i wsp. 2007] przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy porównujących standardowe leczenie deksametazonem oraz połączenie deksametazonu z lenalidomidem. Badania przeprowadzono u pacjentów z chorobą oporną na 1–3 uprzednich terapii, z których 60% przeszło terapię wysokodozowaną z auto-PBSCT, a 45% było wcześniej leczonych talidomidem. Pacjenci otrzymywali pulsy deksametazonu (40 mg/dobę w dni 1–4, 9–12, 17–20) i/albo placebo lub lenalidomid (25 mg/dobę przez 21 dni) w cyklu dwudziestoośmiodniowym. Wykazano dobrą tolerancję i skuteczność tego schematu. Do badania MM-010 (Europa i Australia) włączono 351 chorych z 50 ośrodków klinicznych z medianą wieku 63 lat w ramieniu badanym i 64 lat w ramieniu kontrolnym. W obu badaniach, MM-010 i MM-009 (USA i Kanada), pacjenci otrzymujący lenalidomid charakteryzowali się istotnie lepszymi ORR (odpowiednio 61,2 i 58%) w porównaniu z leczonymi samym deksametazonem (odpowiednio 21,7 i 22,8%) [Dimopoulos i wsp. 2005]. Istotnemu wydłużeniu uległa u chorych otrzymujących lenalidomid mediana czasu do wystąpienia progresji (TTP) wynosząca 60,1 i 53,4 tygodni (odpowiednio MM-009 i MM-010), czyli dwa razy więcej niż u chorych leczonych deksametazonem lub placebo (odpowiednio 20,7 i 20,6 tygodni). Ponadto lokalna analiza 25 pacjentów w badaniu MM-010 wykazała tendencję w kierunku poprawy mediany TTP w porównaniu z bezpośrednio poprzedzającą terapią (53 *vs* 32 tygodnie; $p = 0,13$) [Kenealy i wsp. 2005].

W badaniu fazy II nad lenalidomidem i deksametazonem u 34 uprzednio nieleczonych chorych na MM wykazano bardzo obiecujący odsetek odpowiedzi o wartości 91%, przy CR lub prawie CR (nCR) u 38% [Rajkumar i wsp. 2005]. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie przy braku działań niepożądanych, możliwa była również optymalna mobilizacja komórek macierzystych do procedury auto-PBPC.

W obu badaniach, MM-009 i MM-010, działania toksyczne stopnia 3 i 4 obejmowały: neutropenię, małopłytkowość i anemię. W badaniu północnoamerykańskim i międzynarodowym DVT wystąpiła odpowiednio u 13,5 i 4,5% chorych leczonych lenalidomidem z deksametazonem (len-dex) w porównaniu z odpowiednio 3,5 i 3,4% pacjentów leczonych placebo z deksametazonem. W tych dwóch badaniach zatorowość płucna wystąpiła u odpowiednio 2,9 i 4,0% chorych leczonych schematem len-dex w porównaniu z odpowiednio 0,6 i 1,1% pacjentów leczonych dekasemtazonem i placebo.

Na spotkaniu American Society of Hematology w Nowym Orleanie w grudniu 2009 roku hiszpańska grupa Pethema [Mateos i wsp. 2009] przedstawiła wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania III fazy oceniającego, czy wczesna terapia len-dex, czyli lenalidomidem i deksametazonem (n = 40), wydłuża czas do progresji zdefiniowanej jako choroba aktywna lub objawowa, w porównaniu z brakiem terapii (n = 40) u pacjentów z bezobjawowym tlącym się szpiczakiem mnogim o wysokim ryzyku. Pacjentom podawano lenalidomid i deksametazon w dziewięciu czterotygodniowych cyklach, a następnie kontynuowano leczenie małą dawką leku (10 mg/dzień × 21 dni co 2 miesiące) do progresji choroby. Wyniki u pierwszych 40 pacjentów objętych badaniem wykazały odsetek odpowiedzi wynoszący 90%, w tym 53% odpowiedzi częściowych, 21% bardzo dobrych odpowiedzi częściowych i 11% odpowiedzi całkowitych. Średni czas obserwacji liczył 16 miesięcy i brak progresji choroby był obserwowany w ramieniu len-dex, podczas gdy w ramieniu obserwacyjnym u 8 chorych zaobserwowano progresję do pełnoobjawowej choroby. Przeprowadzone badanie sugeruje, iż terapia len-

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 157

-dex u chorych z tlącym się szpiczakiem mnogim opóźnia postęp choroby, wydłuża czas do progresji oraz charakteryzuje się wysokimi odsetkami odpowiedzi na terapię z akceptowalnymi działaniami ubocznymi. Ponadto na ostatnim spotkaniu ASH przedstawiono również [Palumbo A i wsp. 2009] wstępne wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w dawce 10 mg w kombinacji z melfalanem i prednizonem (schemat MPR) u starszych pacjentów ze świeżo rozpoznanym MM. W badaniu, które objęło 459 pacjentów, porównywano leczenie schematem MPR-R (MPR + leczenie podtrzymujące lenalidomidem), leczenie schematem MPR (bez leczenia podtrzymującego) oraz leczenie schematem MP (bez leczenia podtrzymującego). Uzyskany ORR wynosił 77% (odpowiednio w porównywanych opcjach terapii 67% i 49%). 92% pacjentów leczonych schematem MPR-R uzyskało przeżycie jednoroczne. Stosowanie schematu MPR-R w porównaniu z MP wiązało się z szybszą i lepszą odpowiedzią oraz 50% obniżeniem ryzyka progresji. Leczenie schematem MPR-R było dobrze tolerowane, nie obserwowano przypadków polineuropatii obwodowej 3 i 4 stopnia, neutropenia stopnia 4 występowała w 36% przypadków; leczenie przerwało z powodu działań niepożądanych jedynie 16% pacjentów.

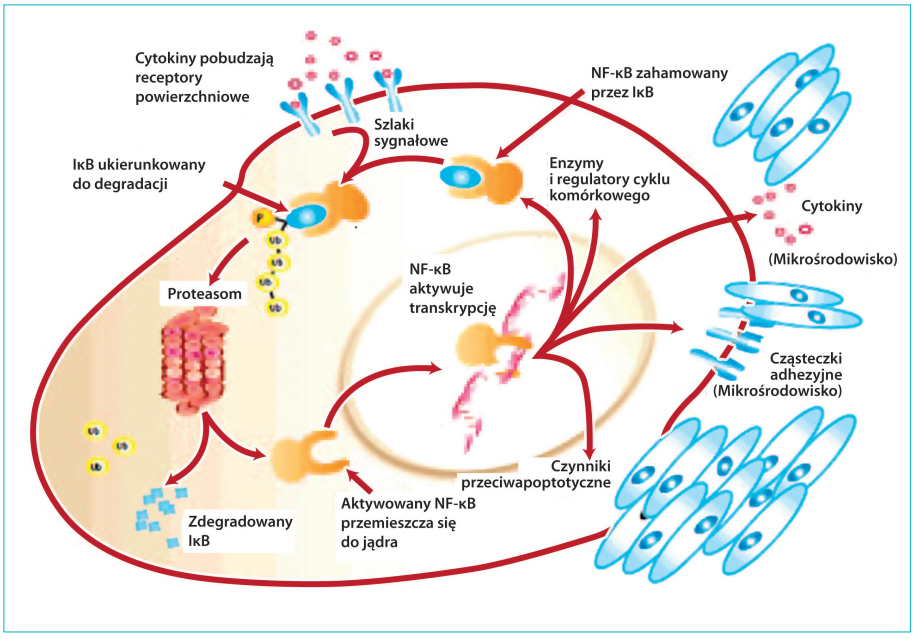
BORTEZOMIB (PS341)

Bortezomib (Velcade), dipeptyd kwasu boronowego, jest pierwszym lekiem z klasy inhibitorów proteasomów. Mechanizm jego działania opiera się na inhibicji degradacji ubikwitynowanych białek, głównie poprzez proteasomową podjednostkę 26S. Głównym szlakiem, na który działa bortezomib, jest szlak NF-κB. Inhibicja degradacji hamującego czynnika IκB, głównego inhibitora NF-κB, prowadzi do blokowania aktywacji komórki przez NF-κB. Wynikające z tego skutki działania bortezomibu to: nasilenie apoptozy, przerwanie adhezji komórek szpiczakowych, zmniejszenie ekspresji szlaków wzrostu i przeżycia działań zapobiegających angiogenezie [Hideshima i wsp. 2001]. Jest niemal pewne, że inne białka podlegające ubikwitynacji i degradacji proteosomalnej mają swój udział w efektach działania bortezomibu (ryc. 10.2).

Badania fazy II nad stosowaniem bortezomibu u chorych z nawrotem szpiczaka lub chorobą oporną na leczenie obejmowały badania SUMMIT – 202 chorych [Richardson i wsp. 2003], i CREST – 56 chorych [Jagannath i wsp. 2004]. Uzyskano odpowiedź całkowitą ORR o wartości odpowiednio 35% i 38%. Przedłużona obserwacja 193 pacjentów, u których można było dokonać oceny w badaniu SUMMIT, potwierdziła, że w przypadku chorych, u których wystąpiła odpowiedź, mediana TTP wynosiła 13,9 miesięcy [Richardson i wsp. 2006]. Pacjenci, u których stwierdzano odpowiedź kliniczną, relacjonowali także poprawę jakości życia (QOL) [Richardson i wsp. 2005].

Badanie APEX (*assessment of proteasome inhibition for extending remissions*) fazy III, obejmujące uprzednio leczonych chorych na MM (ponad połowa miała zastosowane co najmniej dwie linie leczenia, a u 2/3 zastosowano terapię wysokodozowaną z auto-PBPC), zostało przeprowadzone w Europie oraz USA. Mediana wieku 669 pacjentów włączonych do badania APEX wynosiła 61–62 lata [Richardson i wsp. 2005]. Chorych randomizowano do grup otrzymujących albo bortezomib w dawce 1,3 mg/m^2 w dniach 1, 4, 8 i 11 przez osiem cykli dwudziestojednodniowych jako leczenie indukcyjne i następnie niższą cotygodniową dawkę podtrzymującą przez 3 cykle, albo pulsy deksametazonu

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 158



Ryc. 10.2. Szlak czynnika jądrowego (NF)-κB i inhibicja proteasomów. Wykazano, że inhibitory proteasomów stabilizują czynnik hamujący IκB i zapobiegają aktywacji NF-κB, a zatem wpływają na liczne wewnątrzkomórkowe kaskady sygnałowe, prowadząc do nasilonej śmierci komórek. Ub – ubikwityna. Na podstawie materiałów od Janssen-Cilag (zmodyfikowane przez autora)

w dawce 40 mg/dobę doustnie w dni 1–4, 9–12, 17–20 jako cykle czterotygodniowe z następową mniej intensywną fazą podtrzymującą obejmującą comiesięczne pulsy czterodniowe przez 5 cykli. Badanie APEX zakończono przedwcześnie, ponieważ częściowa analiza przeprowadzona w jego trakcie wykazała wyższe OS u chorych leczonych bortezomibem. ORR – CR i odpowiedź częściowa (PR) – wynosiła w przypadku bortezomibu 38% i był znamiennie statystycznie lepszy niż 18% w przypadku deksametazonu. Mediana TTP wynosiła 6,22 miesięcy dla bortezomibu (3,49 miesięcy dla deksametazonu) przy przeżyciu 1-rocznym 80% (66% w ramieniu z deksametazonem). Analiza 74 pacjentów, u których wprowadzono dodatkowo do stosowania deksametazon (20 mg w dniu podawania i dalej w dniu po podaniu bortezomibu, jeżeli stwierdzano progresję choroby po 2. cyklu lub chorobę stabilną po 4. cyklu), wykazała dodatkowe 18% PR lub odpowiedzi minimalnej (MR). Na podstawie tych danych klinicznych wiele krajów zatwierdziło bortezomib do stosowania u chorych na MM po 1–3 kursach wcześniejszej terapii, a ostatnio (po badaniu VISTA) również w leczeniu w pierwszej linii (rok 2008).

Jagannath i wsp. opublikowali wyniki badania II fazy nad bortezomibem z lub bez deksametazonu u nieleczonych uprzednio pacjentów z MM [Jagannath i wsp. 2005]. Relacjonowano odpowiedź całkowitą o wartości 88% przy skutkach ubocznych podobnych do już opisywanych i możliwych do opanowania [Jagannath i wsp. 2005]. Francuskie wyniki grupy IFM badania II fazy, związane z podawaniem bortezomibu i deksametazonu podczas kondycjonowania przed przeszczepem [Harousseau i wsp. 2004], podały

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 159

odpowiedź ORR o wartości 83%, ze skutecznym następowym pobraniem komórek macierzystych i terapią wysokodozowaną u wielu pacjentów.

Proponowano różne połączenia bortezomibu z innymi lekami. W doświadczeniach *in vitro* przy wykorzystaniu szpiczakowych linii komórkowych łączono bortezomib i deksametazon oraz przełamywano oporność na tradycyjne leki, takie jak cytostatyki alkilujące oraz antracykliny [Hideshima i wsp. 2001, Ma i wsp. 2003]. Berenson i wsp. poszukiwali optymalnej dawki bortezomibu i melfalanu z myślą o zminimalizowaniu działań ubocznych u chorych z nawrotem szpiczaka [Berenson i wsp. 2006]. Uzyskali zachęcające odpowiedzi oraz toksyczność możliwą do zaakceptowania w grupie chorych uprzednio opornych [Berenson i wsp. 2006].

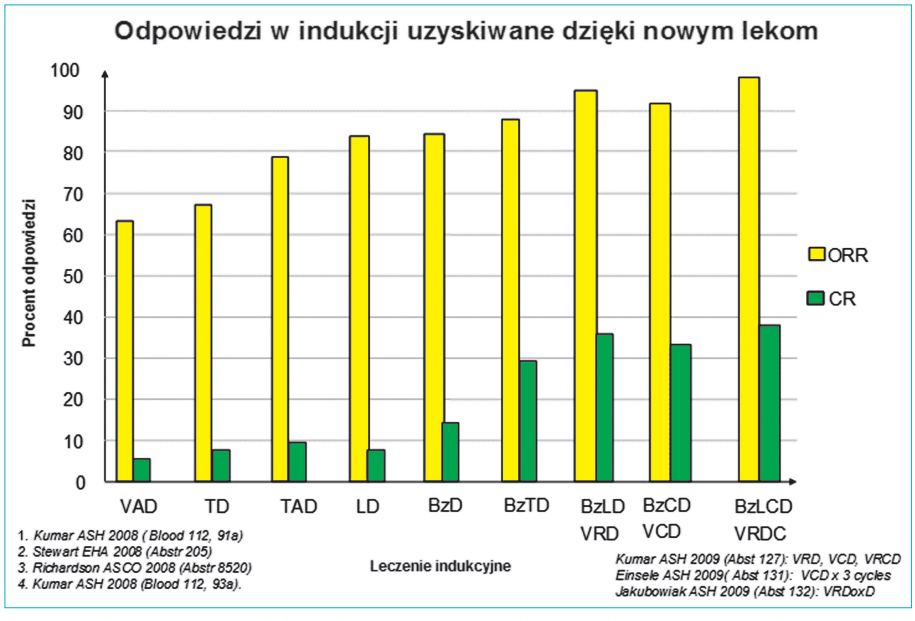
W badaniu APEX u 61% pacjentów wystąpiły skutki uboczne stopnia 3 (44% w grupie leczonej deksametazonem), a u 37% chorych konieczne było wczesne przerwanie terapii z powodu toksyczności [Richardson i wsp. 2005]. Większość działań ubocznych stanowiły cytopenie (szczególnie małopłytkowość aż około ⅓ pacjentów), polineuropatia czuciowa obwodowa (36%), ulegająca poprawie u około połowy pacjentów (mediana 107 dni), problemy dyspeptyczne, reaktywacja wirusa *Herpes zoster* (13 *vs* 5% dla deksametazonu) oraz ogólne osłabienie i złe samopoczucie [Richardson i wsp. 2005]. Obecnie istnieją wytyczne dotyczące dostosowywania dawki leku w przypadku polineuropatii obwodowej. Chociaż nie było to relacjonowane w badaniu APEX, to w kilku opisach przypadków przedstawiano wczesne, potencjalnie szkodliwe powikłanie w postaci zespołu lizy guza po stosowaniu bortezomibu. Według najnowszych doniesień (przekaz ustny prof. Kyle) dawka bortezomibu 1,3 mg/m^2 powinna być stosowana raz w tygodniu, co daje dużo mniej działań ubocznych.

PODSUMOWANIE

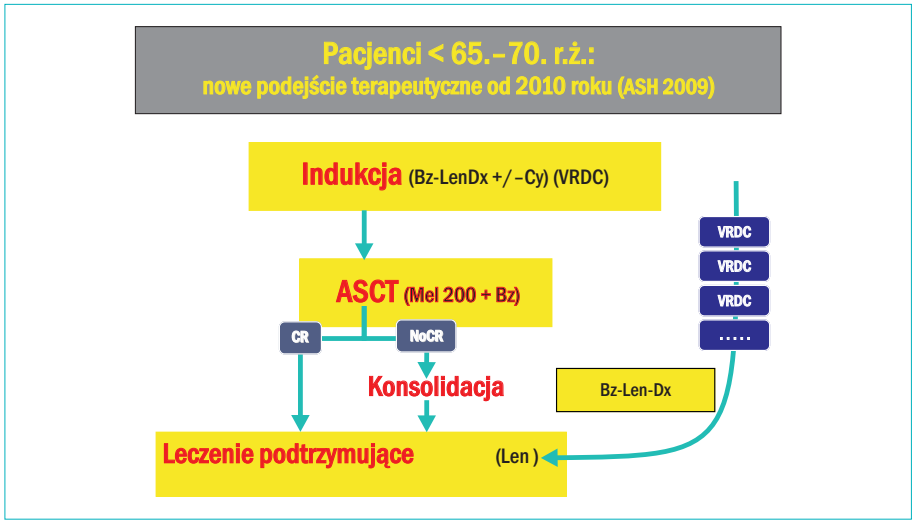
Nie istnieje jeden „pasujący do wszystkiego" paradygmat leczenia szpiczaka mnogiego. Według opinii znanych lekarzy zajmujących się szpiczakiem (np. Rajkumar V., ASH 2009) około 20–30% pacjentów z wysokim ryzykiem przy rozpoznaniu (niekorzystne aberracje cytogenetyczne, wysokie stężenie β_2-mikroglobuliny w surowicy, wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej, liczne zmiany osteolityczne, niewydolność nerek) należy bezzwłocznie kwalifikować do intensywnej terapii wielolekowej, z wykorzystaniem *upfront* bortezomibu, lenalidomidu, deksametazonu +/- cyklofosfamidu i dalej dążyć do osiągnięcia u tych chorych za wszelką cenę całkowitej remisji hematologicznej. Inni pacjenci z tzw. standardowym ryzykiem, których jest około 70–80%, dzięki terapii sekwencyjnej mogą długo żyć, nawet nie będąc w całkowitej remisji. Chorobę, która staje się przewlekła, można przez wiele lat kontrolować i monitorować za pomocą nowoczesnych leków.

Terapia chorych na MM ewoluuje wraz z postępem i dostępnością leków o odmiennych mechanizmach działania. Pierwszą decyzją terapeutyczną powinno być to, czy chory jest odpowiednim kandydatem do auto-PBSCT. Skuteczność, bezpieczeństwo i niska śmiertelność towarzyszące tej procedurze (< 1%) oznaczają, że takie leczenie powinno być rozważane u wszystkich pacjentów < 70. roku życia – w zależności od chorób towarzyszących [Mileshkin i wsp. 2005]. Stosowany przez wiele lat schemat indukujący VAD przestaje być preferowany (należy uniknąć konieczności uzyskiwania

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 160



Ryc. 10.3. Odpowiedzi w indukcji chemioterapii uzyskiwane dzięki nowym połączeniom lekowym; na podstawie ASH 2009. VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon); TD (talidomid, deksametazon); TAD (talidomid, adriamycyna, deksametazon); LD (Revlimid, deksametazon); BzD (bortezomib, deksametazon); BzTD (bortezomib, talidomid, deksametazon); BzLD, VRD (Velcade, Revlimid, deksametazon); BzCD, VCD (Velcade, cyklosfamid, deksametazon; BzLCD, VRDC (Velcade, Revlimid, deksametazon; cyklosfamid)



Ryc. 10.4. Nowe podejście terapeutyczne u chorych poniżej 65.–70. roku życia (ASH 2009); Bz – bortezomib, Len – lenalidomid, Dx – deksametazon, Cy – cyklofosfamid; ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku; Mel 200 – melfalan 200 mg/m^2; VRDC (Velcade, Revlimid, deksametazon, cyklofosfamid). W warunkach polskich z powodów ekonomicznych nowe podejście terapeutyczne jest znacznie utrudnione

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 161

dostępu naczyniowego i polineuropatii, która może wystąpić przy stosowaniu winkrystyny) i jest zastępowany przez cykle bardziej skuteczne (np. CTD, TAD, VRDC, PAD) (ryc. 10.3). Po pobraniu komórek macierzystych i po procedurze auto-PBSCT u chorych występuje często nawrót choroby, zazwyczaj w ciągu kolejnych kilku lat. W leczeniu podtrzymującym po osiągnięciu całkowitej remisji należy rozważyć u chorego podanie lenalidomidu (Revlimid) celem utrzymania osiągniętego efektu (ryc. 10.4). Zawsze należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych nad nowymi lekami, gdyż bez tego nie będzie postępu w medycynie.

Wiele jest wątpliwości dotyczących optymalnego leczenia chorych na MM, które nie zostały wciąż rozwiane – w tym idealne dopasowanie nowych leków względem terapii standardowych oraz rola terapii podtrzymującej. Zastanawiające jest to, czy w dobie stosowania nowych leków dalej u wszystkich będą wykonywane procedury auto-PBSCT. Te i inne kwestie wyjaśnią się nieco bardziej w miarę uzyskiwania przez nas większego doświadczenia związanego z ich stosowaniem, lepszego zrozumienia biologii choroby, a także przesuwania się w kierunku zindywidualizowanej i dostosowanej do ryzyka terapii z zastosowaniem narzędzi takich jak mikromacierze genowe i badania proteomiczne. Aktualnie naszym celem leczniczym ciągle powinno być uzyskanie dobrej odpowiedzi klinicznej, najlepiej całkowitej remisji, a także jej podtrzymanie tak długo, jak to jest tylko możliwe. Wierzę, że w najbliższych latach zostanie wprowadzona skuteczna terapia całkowicie pokonująca chorobę i dająca trwałe wyleczenie, a stanie się tak dzięki głębokiej „personalizacji" terapii w hematoonkologii.

Piśmiennictwo

Anderson K. *Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action – similarities and differences*. Semin Hematol 2005; 42: 3–8.

Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A. i wsp. *The Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma*. N Engl J Med 1996; 335: 91–97.

Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. i wsp. *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients*. Blood 2006; 108 (10): 3289–3294.

Anagnostopoulos A., Weber D., Rankin K. i wsp. *Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma*. Br J Haematol 2003; 121: 768–771.

Barlogie B., Zangari M., Spencer T. i wsp. *Thalidomide in the management of multiple myeloma*. Semin Hematol 2001; 38: 250–259.

Barlogie B., Tricot G., Anaissie E. i wsp. *Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med 2006; 354: 1021–1030.

Baz R., Li L., Kottke-Marchant K. i wsp. *Aspirin decreases the thrombotic complications induced by thalidomide when combined with anthracycline based chemotherapy regimensfor thetreatment of multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1568–1574.

Berenson J., Yang H., Sadler K. i wsp. *Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. J Clin Oncol 2006; 24: 937––944.

Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. *First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma*. Haematologica 2004; 89: 826–831.

Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. *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.

Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. i wsp. *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. N Engl J Med 2003; 348: 1875–1883.

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 162

Dimopoulos M., Zervas K., Kouvatseas G. i wsp. *Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma*. Ann Oncol 2001; 12: 991–995.

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.

Dimopoulos M., Weber D., Chen C. i wsp. *Evaluating oral lenalidomide (Revlimid-) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.* European Haematology Association, 2005, abstract 402.

Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. *Lenalidomide plus Dexamethazone for relapsed or refractory multiple myeloma*. NEJM 2007; 357: 2123–2132.

Facon T., Mary J.Y., Pégourie B. i wsp. *Dexamethasone-based regimens versus melphalanprednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy.* Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Group. Blood 2006; 107: 1292–1298.

Garciá-Sanz R., González-Porras J., Hernández J. i wsp. *The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/ refractory multiple myeloma*. Leukemia 2004; 18: 856–863.

Glasmacher A., Hahn C., Hoffmann F. *A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Br J Haematol 2006; 132: 584–593.

Harousseau J.L., Attal M., Leleu X. i wsp. *Bortezomib (VELCADE®) 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* [abstract]. Blood 2004; 104: 1490.

Hideshima T., Anderson K. *Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma*. Nat Rev Cancer 2002; 2: 927–937.

Hideshima T., Chauhan D., Shima Y. i wsp. *Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy*. Blood 2000; 96: 2943–2950.

Hideshima T., Richardson P., Chauhan D. i wsp. *The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells*. Cancer Res 2001; 61: 3071––3076.

Hussein M.A., Baz R., Srkalovic G. i wsp. *Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2006; 81: 889–895.

Hus M., Dmoszyńska A., Soroka-Wojtaszko M. *Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients*, Haematologica 2001; 86: 404–408.

Jagannath S., Durie B., Wolf J. i wsp. *Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma*. Br J Haematol 2005; 129: 776–783.

Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. i wsp. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol 2004; 127: 165–172.

Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. *Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego*. Współczesna Onkologia 2007; 11 (4): 186–194.

Jurczyszyn A. *Cytokiny w patogenezie szpiczaka mnogiego*. CM UJ, Kraków 2003, praca doktorska, 1–78.

Kenealy M., Prince H.M., Spencer A. *Lenalidomide (Revlimid) Achieves a High Response Rate in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Local Analysis of the International MM010 & MM012 Studies*. Haematology Society of Australia and New Zealand Annual Scientific Meeting 2005; abstract 122.

Lee C.K., Barlogie B., Munshi W.S.P. i wsp. *DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma*. J Clin Oncol 2003; 21: 2732–2739.

Ma M.H., Yang H.H., Parker K. i wsp. *The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents*. Clin Cancer Res 2003; 9: 1136–1144.

Mateos M.M., Lopez-Corral L., Hernandez T.M. i wsp. *Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Lenalidomide-Dexamethasone (Len/dex) Vs Therapeutic Abstention in Smoldering Multiple Myeloma at High Risk of Progression to Symptomatic MM: Results of the First Interim Analysis*. American Society of Hematology 2009.

Mileshkin L., Prince H.M. *The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2005; 46: 951–966.

Mileshkin L., Biagi J., Mitchell P. i wsp. *A multi-centre phase II trial of thalidomide in relapsed/ refractory multiple myeloma reveals an adverse prognostic impact of advanced age*. Blood 2003; 102: 69–77.

Mileshkin L., Stark R., Day B. i wsp. *The development of neuropathy in patients with myeloma treated-withthalidomide – patterns of occurrence andthe role of electrophysiologic monitoring*. J ClinOncol 2006; 24 (27): 4507–4514.

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 163

Moehler T.M., Neben K., Benner A. i wsp. *Salvage therapy for multiplemyelomawith thalidomide and CED chemotherapy*. Blood 2001; 98: 3846–3848.

Neben K., Moehler T., Benner A. i wsp. *Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma*. Clin Cancer Res 2002; 8: 3377–3382.

Palumbo A., Bertola A., Falco P. i wsp. *Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma*. Hematol J 2004; 5: 318–324.

Palumbo A., Falco P., Corradini P. i wsp. *Melphalan, Prednisone and Lenalidomide Treatemnt for Newly Diagnosed Myeloma: A Report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network*. JCO 2007; 25 (28): 4459–4465.

Palumbo A., Dimopoulos M.A., Delforge M. i wsp. *A Phase III Study to Determine the Efficacy and Safety of Lenalidomide in Combination with Melphalan and Prednisone (MPR) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. ASH 2009, abstract 613.

Prince H.M., Adena M., Smith D.K., Hertel J. *Efficacy of single-agent bortezomib versus thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review* [abstract]. Blood 2005; 106: 5160.

Rajkumar S., Hayman S., Gertz M. i wsp. *Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma.* J Clin Oncol 2002; 20: 4319–4323.

Rajkumar S,. Blood E., Vesole D. i wsp. *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol 2006; 24: 431–436.

Rajkumar S. *Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma* [editorial]. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1549–1551.

Rajkumar S., Hayman S., Lacy M. i wsp. *Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma*. Blood 2005; 106: 4050–4053.

Richardson P. *Management of the relapsed/refractory myeloma patient: strategies incorporating lenalidomide*. Semin Hematol 2005; 42: 9–15.

Richardson P., Blood E., Mitsiades C. i wsp. *A Randomized Phase 2 Study of Lenalidomide Therapy for Patients with Relapsed or Relapsed and refractory Multiple Myeloma*. Blood 2006; 108: 3458–3464.

Richardson P., Barlogie B., Berenson J. i wsp. *Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma; final time-to-event results from the SUMMIT trial*. Cancer 2006; 106: 1316–1319.

Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med 2005; 352: 2487–2498.

Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.* N Engl J Med 2003; 348: 2609–2617.

San Miguel J., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. *Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. NEJM 2008; 359: 907–917.

Singhal S., Mehta J., Desikan R. i wsp. *Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 1999; 341: 1565–1571.

Weber D., Rankin K., Gavino M. i wsp. *Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma.* J Clin Oncol 2003; 21: 16–19.

Yakoub-Agha I., Attal M., Dumontet C. i wsp. *Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients – report of the Intergroupe Francophone due Myeloma (IFM).* Hematol J 2002; 3: 185–192.

Yakoub-Agha I., Hulin C., Doyen L. i wsp. *A Multicenter Prospective Randomized Study Testing Non-Inferiority of Thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in Patients with Refractory/Relapsed Multiple Myeloma: First Results of the Final Analysis of the IFM 01-02 Study*. Blood 2005; 106, 11, 364.

Zangari M., Barlogie B., Thertulien R., Jacobson J., Eddlemon P., Fink L. i wsp. *Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival.* Clin Lymphoma Myeloma 2003; 4: 32–35.

Zangari M., Siegel E., Barlogie B. i wsp. *Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy*. Blood 2002; 100: 1168–1171.

Zangari M., Barlogie B., Anaissie E. i wsp. *Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation*. Br J Haematol 2004; 126: 715–721.

r10_:Layout 1 2010-07-12 12:16 Strona 164

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 165

11

Anna Dmoszyńska
(w imieniu Polskiej Grupy Szpiczakowej)

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego w roku 2010

Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma in 2010

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 166

Streszczenie

W pracy przedstawiono uaktualnione zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego proponowane przez Polską Grupę Szpiczakową.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, rozpoznanie, nowe leki, rozważania lecznicze.

Abstract

In this article a new diagnostic and therapeutic updated recomendations proposed by Polish Myeloma Group are described.

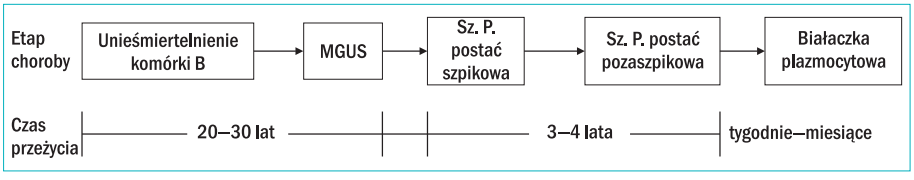
Key words: multiple myeloma, diagnosis, new drugs, therapeutic considerations.

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 167

EPIDEMIOLOGIA

Szpiczak plazmocytowy (synonim: szpiczak mnogi) jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem układu limfoidalnego. Jest chorobą cechującą się rozrostem plazmocytów, które wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę (białko M). 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 objawów choroby, jest długi i może wynosić 20–30 lat, dlatego średni wiek zapadalności na szpiczaka według różnych opracowań waha się od 65 do 70 lat. W roku 2006 w Polsce zarejestrowano 1135 nowych zachorowań, jednak liczba ta jest niedoszacowana, gdyż częstość zachorowań w Europie Zachodniej waha się od 4 do 5 na 100 000 populacji.

Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz ponad dwukrotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej. Nie występuje u dzieci i pojawia się niezwykle rzadko poniżej 30. roku życia. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50. roku życia, a tylko 4% chorych ma mniej niż 40 lat.



Ryc. 11.1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytowego (Sz. P.)

ROZPOZNANIE

W tab. 11.1 przedstawiono kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu, tlącej postaci szpiczaka oraz choroby pełnoobjawowej, a w tab. 11.2 kryteria zaawansowania choroby według Durie-Salmona [Durie i Salmon, 1975].

Szpiczak mnogi jest chorobą o heterogennym przebiegu. Czas przeżycia chorych waha się od kilkunastu miesięcy do ponad 10 lat. Dysfunkcja narządowa, nazywana w języku angielskim CRAB (C – zwiększone stężenie wapnia, R – niewydolność nerek, A – anemia, B – osteoliza), obejmuje główne objawy narządowe szpiczaka [Kyle 2009].

Rozpoznanie aktywnego szpiczaka mnogiego opiera się na stwierdzeniu białka monoklonalnego w surowicy krwi i w moczu, obecności komórek szpiczaka w szpiku lub w tkance pozaszpikowej oraz wystąpieniem objawów CRAB. Wśród różnych czynników rokowniczych stężenie β_2-mikroglobuliny i albuminy jest najbardziej istotne co do czasu przeżycia chorego [Greipp i wsp. 2005].

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 168

Jednostka	Kryteria
MGUS 55% wśród 921 pacjentów z gammapatią monoklonalną	• białko monoklonalne < 3g/dl • odsetek plazmocytów < 10% • brak objawów CRAB
SMM 3% wśród 57 pacjentów	• białko monoklonalne ≥ 3g/dl • odsetek plazmocytów ≥ 10% • objawy CRAB
MM 16,5% wśród 276 pacjentów	• odsetek plazmocytów ≥ 30% • objawy CRAB • chorzy z amyloidozą i ≥ 30% plazmocytów

Tab. 11.1. Kryteria rozpoznania MGUS, SMM i MM wg Mayo Clinic

Objaw	Kryteria diagnostyczne
Hiperkalcemia (C)	Stężenie wapnia w surowicy przekraczające górną granicę normy > 0,25 mmol/l (1 mg/dl), lub stężenie > 2,75 mmol/l (> 11,0 mg/dl)
Niewydolność nerek (R)	Kreatynina >173 mmol/l (> 1,9 mg/dl)
Anemia (A)	Hemoglobina co najmniej 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub Hb <10 g/dl
Zmiany kostne (B)	Zmiany osteolityczne lub osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi (w diagnostyce może być konieczne użycie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej)
Inne zaburzenia	Zespół nadlepkości, amyloidoza, nawracające zakażenia bakteryjne (> 2 epizodów w ciągu 12 miesięcy)

Tab. 11.2. Narządowe następstwa rozwoju szpiczaka plazmocytowego

W tab. 11.4 przedstawiono średni czas przeżycia w zależności od wartości β_2-mikroglobuliny i albuminy.

Ważne znaczenie prognostyczne mają zaburzenia genetyczne obserwowane u chorych na szpiczaka. Według obserwacji francuskiej grupy Intergroupe Francophone du Myelome prognostyczna wartość delecji chromosomu 13 zależy od skojarzenia z translokacją t(4;14) lub/i delecją 17p. 83% chorych bez t(4;14) i delecji 17p oraz z niskim poziomem β_2-mikroglobuliny przeżywa 4 lata, a chorzy z delecją 17p lub t(4;14) i dużym stężeniem β_2-mikroglobuliny są oporni na leczenie i przeżywają średnio tylko 19 miesięcy [Facon i wsp. 2001].

Nowe leki, takie jak bortezomib czy lenalidomid, przełamują oporność na leczenie u chorych z niekorzystnymi genetycznymi czynnikami prognostycznymi, dlatego należałoby postulować, aby wszyscy nowo rozpoznani chorzy mieli wykonane podsta-

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 169

wowe badania genetyczne, takie jak: t(4;14), t(14;16), delecje 17p i 13q oraz ploidia DNA.

Według badaczy z Mayo Clinic na podstawie badań genetycznych chorych na szpiczaka można podzielić na grupę dużego ryzyka i standardowego ryzyka (*vide* tab. 11.5) [Dispenzieri i wsp. 2009]. Inne czynniki prognostyczne przedstawiono w tab. 11.6.

Stadium I (mała masa nowotworu) Wszystkie poniższe parametry: • stężenie Hb >10 g/dl (6,205 mmol/l) • stężenie białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l • stężenie wapnia w surowicy ≤ 5,5mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g • bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (pośrednia masa nowotworu) Parametry nieodpowiadające stadium I i III
Stadium III (duża masa nowotworu) Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: • stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) • stężenie białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l • stężenie wapnia w surowicy > 5,5 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g • liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek A stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 µmol/l) B stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 µmol/l)

Tab. 11.3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby wg Durie i Salmona

Stadium 1	β_2m < 3,5 mg/l Alb ≥ 3,5 g/dl	Śr. przeżycie 62 miesiące
Stadium 2	β_2m< 3,5 mg/l Alb < 3,5 g/dl lub β_2m 3,5–5,5 g/dl	Śr. przeżycie 44 miesiące
Stadium 3	β_2m > 5,5 mg/dl	Śr. przeżycie 29 miesięcy

Tab. 11.4. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 170

Rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego	
Duże ryzyko (25% chorych)	Standardowe ryzyko (75% chorych)
• FiSH del 17p t(4;14) t(14;16) • cytogenetyczna delecja 13 • cytogenetyczna hipodiploidia • PCLI ≥ 3%	• hiperdiploidia t(11;14) t(6;14)

Tab. 11.5. Stratyfikacja leczenia wg Mayo Clinic

Ogólne
- wiek > 65. r.ż.
- III stadium kliniczne
- zły stan ogólny chorego przed leczeniem
- niewydolność nerek
- klasa IgA łańcucha ciężkiego
- łańcuch lekki lambda

Histologiczne
- Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu
- Zajęcie szpiku kostnego w postaci „litego" nacieku w badaniu trepanobioptycznym

Biochemiczne
- duże stężenie β_2-mikroglobuliny w surowicy (po uwzględnieniu niewydolności nerek) (> 3 mg/l)
- podwyższona aktywność LDH w surowicy >190 j/l
- podwyższone stężenie IL-6 w surowicy
- podwyższone stężenie CRP w surowicy (> 6 mg/l)
- liczba krwinek płytkowych <130 G/l
- duże stężenie rozpuszczalnej formy CD56 (NCAM) sCD56 w surowicy
- duże stężenie rozpuszczalnej formy syndecanu-1 w surowicy

Immunologiczne
- mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5), CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych
- duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych
- obniżenie limfocytów $CD4^+$
- zwiększenie subpopulacji $CD8^+$

Tab. 11.6. Inne niekorzystne czynniki rokownicze

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 171

LECZENIE

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien ustalić, czy chory jest kandydatem do wysokodawkowej chemioterapii (HDT, *high dose therapy*) wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (PBSCT, *peripheral blood stem cell transplantation*). Należy się zastanowić, czy chory ma niekorzystne czynniki rokownicze i czy wymaga leczenia natychmiast, czy też można poczekać do czasu progresji choroby. Nie ma przekonujących badań pokazujących, że wcześniejsze leczenie pacjentów z bezobjawową postacią szpiczaka skutkuje dłuższym czasem przeżycia, dlatego tych chorych należy obserwować bez leczenia do czasu progresji choroby.

W tab. 11.7 przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie [Durie i wsp. 2006].

Rodzaj odpowiedzi	**Kryteria odpowiedzi**
sCR (ang. *stringent complete response*)	Remisja całkowita „przekonująca" (ang. *stringent*): • kryteria CR • prawidłowy stosunek κ/λ • brak monoklonalnych plazmocytów w szpiku wykrywanych metodą immunohistochemiczną lub IF
CR (ang. *complete response*)	Remisja całkowita: • negatywna immunofiksacja białek w surowicy i moczu • < 5% plazmocytów w biopsji szpiku • brak zmian pozaszpikowych
VGPR (ang. *very good partial response*)	Bardzo dobra częściowa odpowiedź: • ≥ 90% redukcja białka M w surowicy • białkomocz dobowy < 100 mg
PR (ang. *partial response*)	Remisja częściowa: • ≥ 50% redukcja białka M w surowicy • ≥ 90% zmniejszenie białkomoczu dobowego • ≥ 50% zmniejszenie plazmocytów w biopsji szpiku • stacjonarna faza choroby kostnej • ≥ 50% zmniejszenie rozmiarów guzów pozaszpikowych

Tab. 11.7. Ocena odpowiedzi na leczenie wg EBMT i IBMTR

LECZENIE CHORYCH KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO HDT I PBSCT

U chorych poniżej 70. roku życia leczenie indukujące przed HDT polega zwykle na podaniu 3–4 cykli chemioterapii w układzie CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon)[Dmoszyńska i wsp. 2009] (*vide* tab. 11.8). U pacjentów z niekorzystnymi

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 172

czynnikami genetycznymi badacze z Mayo Clinic polecają stosowanie układu skojarzonego PAD (bortezomib + adriamycyna + deksametazon) [Oakerwee i wsp. 2005].

Jeśli leczenie indukujące nie przyniesie efektu leczniczego, należy zastosować terapię drugiej linii z innym schematem leczenia. W przypadku oporności na CTD można podać PAD, a w przypadku braku odpowiedzi na PAD zastosować schemat z lenalidomidem bądź bendamustyną.

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień podania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m²/d lub 625 mg/m²/d	*i.v.* *p.o.*	1 1–4	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid*	100 mg/d	*p.o.*	*à la longue*	
Deksametazon	20 mg/d	*p.o.*	1–4 9–12	

* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75–150 mg/d *p.o.*, lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej *s.c.*

Tab. 11.8. Schemat CTD wg Polskiej Grupy Szpiczakowej

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Bortezomib	1,3 mg/m²/d	*i.v.*	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg/m²/d	*i.v.*	1–4 8–11 15–18 } w pierwszym cyklu	W następnych cyklach 1–4 dni w miesiącu
Doksorubicyna	4,5–9 mg/m²/d	*i.v.*	1–4	

Zaleca się podanie 3–6 cykli, po których uzyskuje się 95% odpowiedzi
* w zależności od wieku pacjenta i stanu układu krążenia

Tab. 11.9. Schemat PAD wg Oakervee i wsp.

CHORZY NIEKWALIFIKUJĄCY SIĘ DO HDT I PBSCT

U chorych powyżej 70. roku życia niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii najczęściej polecanym schematem jest układ MPT (melfalan + prednizon + talidomid) [Palumbo i wsp. 2008].

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 173

W przypadku niepowodzenia poleca się schematy skojarzone z lenalidomidem, bortezomibem bądź bendamustyną. Przykłady skojarzonych schematów podano w tab. 11.11 i 11.12.

U osób starszych należy stosować leki w dawkach zredukowanych tak, jak podano w tab. 11.13.

Chorym z niekorzystnymi czynnikami genetycznymi można proponować układ VMP (bortezomib + melfalan + prednizon) [San Miguel i wsp., 2008] (*vide* tab. 11.14).

Lek	**Dawkowanie i droga podania**		**Dzień stosowania**	**Uwagi**
Melfalan	4 mg/m^2	*p.o.*	1–7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (do 6)
Prednizon	40 mg/m^2	*p.o.*	1–7	
Talidomid (TAL)	100 mg	*p.o.*	*à la longue*	
Porównanie z klasycznym układem MP (melfalan + prednizon) • ORR 76% *vs* 48% w MP • CR 28% *vs* 7% w MP • PFS 33 miesiące *vs* 14 miesięcy w MP				

Tab. 11.10. Protokół Palumbo i wsp. dla chorych powyżej 65. roku życia – nowo zdiagnozowanych MPT

Lek	**Dawkowanie i droga podania**		**Dzień stosowania**	**Uwagi**
Lenalidomid	25 mg/d	*p.o.*	1–21	cykle 28-dniowe
Bortezomib	1 mg/m^2/d	*i.v.*	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	10 mg/d	*p.o.*	1–4 9–12 17–20	

Tab. 11.11. Lenalidomid + bortezomib + deksametazon

Lek	**Dawkowanie i droga podania**		**Dni stosowania**	**Uwagi**
Bendamustyna	60 mg/m^2	*i.v.*	1, 8, 15	Cykle powtarzane co 28 dni
Prednizon	100 mg	*p.o.*	1, 8, 15, 22	
Talidomid	50 mg	*p.o.*	1–28	

Tab. 11.12. Schematy leczenia z bendamustyną u ciężko przeleczonych chorych wg Pönisha i wsp.

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 174

	Chorzy w wieku 65–70 lat	Chorzy > 75. r.ż.	Dalsza redukcja dawki
Deksametazon (dawka tygodniowa)	40 mg	20 mg	10 mg
Melfalan (1–4 dzień)	0,25 mg/kg	0,18 mg/kg	0,13 mg/kg
Talidomid (dawka dobowa)	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomid (dawka dobowa)	25 mg	15 mg	10 mg
Bortezomib	1,3 mg/m^2 2 × w tygodniu	1,3 mg/m^2 1 × w tygodniu	1,0 mg/m^2 1 × w tygodniu

Tab. 11.13. Zalecane dawki leków w zależności od wieku pacjenta wg Palumbo i wsp.

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	9 mg/m^2/d	*p.o.*	1–4	
Bortezomib	1,3 mg/m^2/d	*i.v.*	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	w cyklach 1–4
Bortezomib	1,3 mg/m^2/d	*i.v.*	1, 8, 22, 29	w cyklach 5–9
Prednizon	100 mg/d	*p.o.*	1, 8, 22, 29	

Tab. 11.14. Melfalan + bortezomib + prednizon

LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA MNOGIEGO Z OPORNĄ/NAWROTOWĄ POSTACIĄ CHOROBY

U chorych na szpiczaka rzadko obserwuje się pierwotną oporność na leczenie, ale w miarę trwania choroby u większości pacjentów występuje narastająca oporność. Dzięki nowym lekom wprowadzonym w ostatniej dekadzie szpiczak dla wielu chorych stał się chorobą przewlekłą [Kumar i wsp. 2008]. Należy jednak pamiętać, że mimo niezwykle wysokich odsetków odpowiedzi na nowe leki u większości chorych (nawet tych z bardzo dobrą odpowiedzią) choroba nawróci i stanie się bardziej oporna na leczenie. Leczenie opornych postaci choroby wymaga indywidualnego podejścia do chorego, które musi uwzględniać poprzednie leczenie i jego efekty oraz obserwowaną wcześniej toksyczność i objawy niepożądane. Rozważając różne możliwości leczenia chorych z na-

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 175

wrotem choroby, należy uwzględnić, czy jest to nawrót bardzo szybki, czy też postępuje on wolno. Dostępność inhibitora proteasomu – bortezomibu, i leków immunomodulacyjnych takich jak talidomid i lenalidomid, spowodowała wydłużenie czasu przeżycia chorych na szpiczaka. Efektywność nowych leków w monoterapii jest ograniczona, dlatego w leczeniu chorych zarówno z nowo rozpoznaną chorobą, jak i z oporną postacią stosuje się leczenie skojarzone. Zastosowanie różnych schematów trzylekowych czy czterolekowych daje bardzo duży odsetek odpowiedzi, sięgający 80–90%, ale u starszych chorych zaleca się raczej dwulekowe schematy ze względu na kumulację toksyczności. Sugeruje się, że u chorych w młodszym wieku, u których nawrót następuje szybko, można zastosować agresywniejsze leczenie złożone z 3–4 leków, natomiast u chorych starszych poleca się schematy zawierające 1–2 leki.

Chorych opornych na leczenie można podzielić na dwie grupy: na tych, którzy stali się oporni po stosowaniu konwencjonalnej chemioterapii, i takich, którzy stali się oporni po leczeniu nowymi lekami. W pierwszej grupie w leczeniu choroby możemy zastosować różne schematy skojarzone z nowymi lekami. W drugiej grupie leczenie staje się bardziej złożone i zależy od tego, jakie było leczenie pierwszoliniowe i drugoliniowe. Ważne jest, czy chorzy poddani byli wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej PBSCT, czy też otrzymywali nowe leki bez stosowania HDT i PBSCT. Czy nowe leki były kojarzone tylko z kortykosteroidami, czy też stosowano już schematy 3–4-lekowe? W tej ostatniej sytuacji można zastosować konwencjonalną chemioterapię typu VAD (winkrystyna + adriamycyna + deksametazon) czy EDAP (etopozyd + deksametazon + arabinozyd cytozyny + cysplatyna). Jeśli chorzy nie kwalifikują się do agresywnej chemioterapii, należy rozważyć leczenie paliatywne [Morris i wsp. 2008]. Więcej przykładów schematów leczenia szpiczaka mnogiego podano w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej opublikowanych w roku 2009 w *Acta Haematologica Polonica* [Dmoszyńska i wsp. 2009].

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Ghobrial i Stewart w czasie ostatniego spotkania ASH w grudniu 2009 roku w Nowym Orleanie przedstawili swoją rekomendację dotyczącą leczenia podtrzymującego w szpiczaku. Nie ma w tej chwili powszechnie akceptowanego sposobu leczenia podtrzymującego. Przed wielu laty stosowany był interferon, ale w chwili obecnej nie jest zalecany. Trwają badania nad rolą talidomidu – grupa francuska poleca jego stosowanie, wskazując na wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS), ale nie wykazano wpływu tego leku na całkowity czas przeżycia (OS). Lenalidomid mimo trwających badań klinicznych nie ma jeszcze rekomendacji do stosowania w leczeniu podtrzymującym. Co do bortezomibu, grupa holenderska HOVON wykazała przedłużenie PFS, ale brak jeszcze randomizowanych badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność w leczeniu podtrzymującym [Ghobrial i Stewart 2009].

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 176

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W SZPICZAKU

Leczenie wspomagające jest niezwykle ważnym komplementarnym postępowaniem u wszystkich chorych na szpiczaka mnogiego i we wszystkich fazach choroby. Obejmuje ono postępowanie zapobiegające niewydolności nerek, leczenie choroby kostnej, która jest jednym z najbardziej dotkliwych objawów szpiczaka, leczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie [Majdan 2009, Kraj 2008, Mazurkiewicz 2009, Mańko 2009].

Właściwe leczenie chorego na szpiczaka wymaga współpracy hematologa z lekarzami innych specjalności w dziedzinach takich, jak ortopedia, radiologia, neurologia czy stomatologia. Szczegóły dotyczące leczenia wspomagającego opisano w innych publikacjach [Kraj 2009, Bilińska i wsp. 2008, Kłoczko 2009, Meder 2009].

PERSPEKTYWY LECZENIA SZPICZAKA

W chwili obecnej duże nadzieje w leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka wiąże się z nowymi inhibitorami proteasomu: karfilzomibem (PR171), salinosporamidem (NPI 0052) i CEP 18770. Te leki różnią się od bortezomibu nie tylko chemicznie, ale także specyficznością względem proteasomu, co powoduje, że mogą być skuteczne także w przypadku oporności na bortezomib.

Duże zainteresowanie budzi też nowy analog talidomidu – pomalidomid. Podstawowy mechanizm jego działania to blokowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB, aktywowanie kaspazy 8 i powodowanie lizy komórek szpiczakowych przez aktywowane limfocyty T.

Obecnie w I/II fazie badań klinicznych ocenianych jest wiele schematów, w których kojarzy się nowe leki ze starymi u chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka. Grupa włoska oceniła połączenie 4 leków: lenalidomidu z melfalanem, prednizonem i talidomidem. Ten układ daje odpowiedź na leczenie u 91% chorych [Palumbo i wsp. 2008]. Z kolei grupa niemiecka, stosując połączenie lenalidomidu, deksametazonu i adriamycyny, uzyskała odpowiedź u 85% chorych [Knop i wsp. 2009]. Bortezomib jest łączony również z perifosyną, worinostatem i tanespimycyną [Richardson i wsp. 2007, Richardson, Mitsiades i wsp. 2008, Richardson i wsp. 2008]. Odsetek uzyskanych odpowiedzi u ciężko przewlekłych chorych wahał się od 43% do 56%.

W tab. 11.15 przedstawiono nowe leki będące w fazie badań klinicznych, a na ryc. 11.2 zilustrowano mechanizmy działania tych leków.

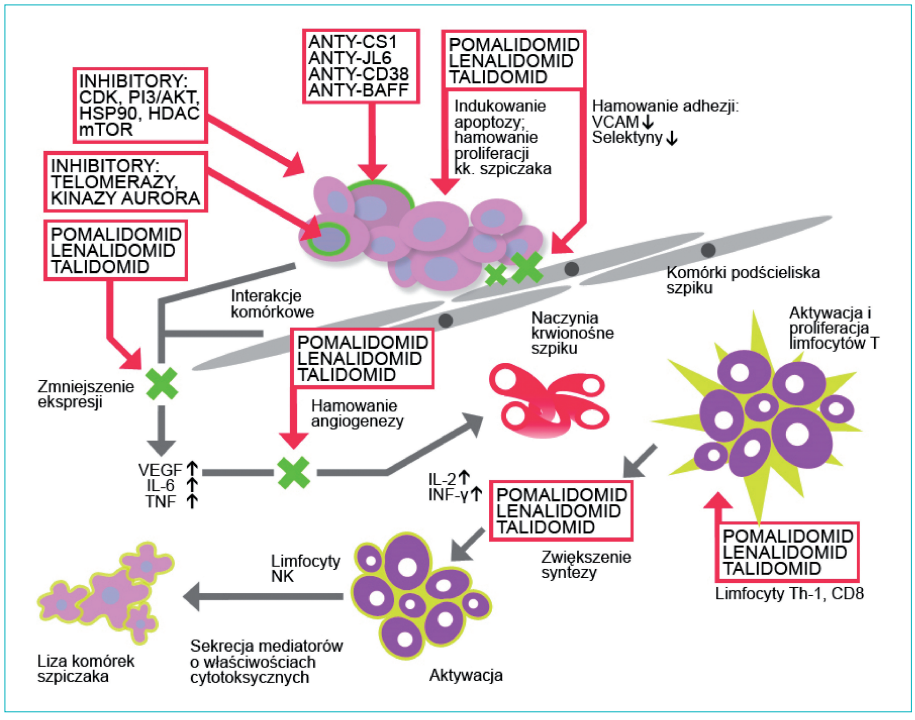
Leki wymienione w tab. 11.15 są tylko niewielkim przykładem licznych cząsteczek ukierunkowanych na szlaki przekazywania sygnału w komórce, uczestniczących w proliferacji i apoptozie komórki szpiczakowej oraz angiogenezie podścieliska szpiku. Imponująca liczba leków będących w różnych fazach badań klinicznych napawa nadzieją na przełom w leczeniu szpiczaka mnogiego i zbliża nas do chwili, kiedy ta nieuleczalna obecnie choroba stanie się uleczalna bądź pozwalająca choremu z nią żyć wiele lat.

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 177

Leki ukierunkowane na komórki szpiczaka i podścielisko szpiku	I inhibitory proteasomu: • bortezomib • karfilzomib • salinosporamid • CEP 18770
	II leki immunomodulacyjne: • talidomid • lenalidomid • pomalidomid
	III inhibitory deacetylazy histonowej: • worinostat • romidepsin • LBH 589
	IV inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR: • temsirolimus • ewerolimus
	V inhibitory kinaz wielofunkcyjnych: • sorafenib • inhibitor p38 MAPK
Leki ukierunkowane na komórki szpiczaka	VI inhibitory kinaz cyklinozależnych (CDK): • seliciclib • UCN 01, AT-7519 • PD 0332991, P 27600
	VII inhibitory telomerazy: • GRN 163L
	VIII inhibitory kinazy Aurora: • MLN 8237 • MLN 8054
	IX przeciwciała monoklonalne: • anty CD38; anty IL–6 • anty CS1; anty BAFF
	X inhibitory białka szoku cieplnego (HSP 90): • geldanamycyna (17AAG, KOS 951) • tanespimycyna (KOS953) • perifosyna (P13K/Akt inh.) • enzastauryna (PKC inh) • zarnestra (FTIs)
Leki ukierunkowane na kom. układ odpornościowy i angiogenezę	Leki immunomodulujące (IMiDS) (vide II)

Tab. 11.15. Nowe leki w szpiczaku plazmocytowym

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 178



Ryc. 11.2. Główne mechanizmy działania nowych leków w szpiczaku plazmocytowym

PODSUMOWANIE

W postaciach bezobjawowych szpiczaka plazmocytowego możliwe jest opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W tym czasie wskazane byłoby wykonanie badań genetycznych i immunofenotypowych i ustalenie, do jakiej grupy ryzyka należy chory.

W postaciach objawowych leczenie przeciwnowotworowe rozpoczynamy bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania. Wysokodawkowa chemioterapia wspomagana przeszczepianiem autologicznych komórek macierzystych pozostaje nadal złotym standardem leczenia dla chorych na szpiczaka w wieku poniżej 70 lat. Wykazano, że uzyskanie remisji całkowitej po PBSCT jest kluczowym warunkiem długoletniego przeżycia chorych. Najbardziej wartościowym parametrem prognozującym czas przeżycia jest uzyskanie sCR lub CR. 35% chorych, którzy uzyskali CR po PBSCT, ma medianę czasu przeżycia 6 lat.

W zależności od doświadczeń ośrodka leczącego w przypadku nieuzyskania całkowitej remisji (dot. zarówno VGPR, jak i PR) do rozważenia pozostaje wykonanie drugiej transplantacji.

W leczeniu podtrzymującym u chorych z PR można stosować talidomid, małe dawki lenalidomidu bądź bortezomibu, chociaż do chwili obecnej nie ma potwierdzenia skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych – stąd brak ściśle zdefiniowanych

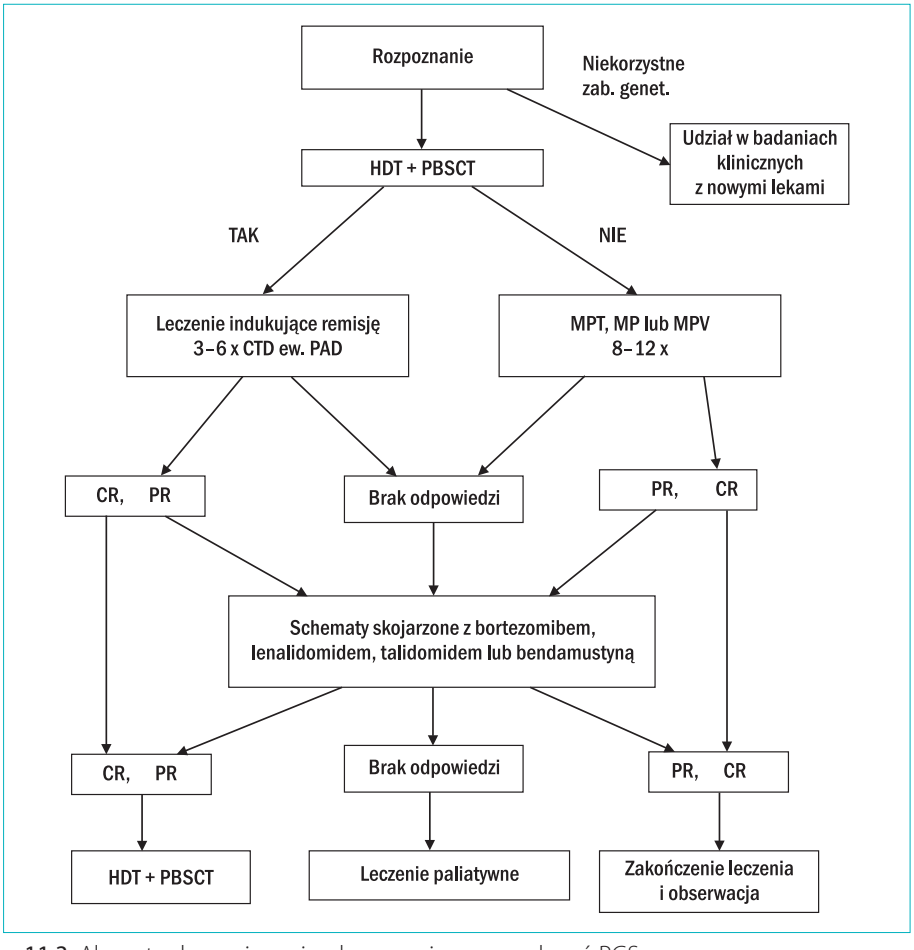
r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 179

zaleceń. U osób niekwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii lub powyżej 70. roku życia należy zastosować schemat skojarzony MPT (melfalan + prednizon + talidomid).

Schematy ratunkowe powinny zawierać nowe leki, tj. bortezomib, lenalidomid, talidomid czy bendamustynę, zarówno w skojarzeniu z deksametazonem, jak i innymi „starymi" lekami.

Pozyskanie autologicznych komórek macierzystych do auto-PBSCT powinno odbyć się przed podawaniem alkilujących leków cytostatycznych (melfalan!). Uznaje się przewagę transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi nad pochodzącymi ze szpiku (szybsza regeneracja szpiku i mniejsze zanieczyszczenie komórkami nowotworowymi). Alogeniczna transplantacja szpiku zarówno konwencjonalna, jak i tzw. minitransplantacja, powinna być wykonywana w ośrodkach transplantacyjnych z dużym doświadczeniem i z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą 15–30%, jest metodą leczniczą zalecaną tylko w szczególnych przypadkach [Harrousseau 2007].

Na ryc. 11.3 przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej.



Ryc. 11.3. Algorytm leczenia szpiczaka mnogiego wg zaleceń PGSz

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 180

Piśmiennictwo

Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Dmoszyńska A. *Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej*. Współczesna Onkologia 2008; 12: 441–446.

Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*. N Eng J Med 2007; 357: 2123–2132.

Dispenzieri A., Lacy M.Q., Greipp R. *Multiple Myeloma.* W: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009, 2372–2438.

Dmoszyńska A., Podhorecka M., Klimek P. *Lovastatin and thalidomide have a combined effect on the rate of multiple myeloma cell apoptosis in short-term cell cultures*. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 325–329.

Dmoszyńska A., Kraj M., Walter-Croneck A. i wsp. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego.* Acta Haemat Pol 2009; 40: 747–776.

Durie B.G., Harrousseau J.L., Miguel J.S. i wsp. *International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia 2006; 20 (9): 1467–1473.

Durie B.G., Salmon S.E. *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival.* Cancer 1975; 36 (3): 842–854.

Facon T., Auet-Loiseau H., Guillerm G. i wsp. *Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis annd serum β_2m produce a powerful stagnig system for patients wigh multiple myeloma*. Blood 2001; 97: 1566–1571.

Ghobrial J.M., Stewart A.K. *ASH evidence-based quidelines: what is the role of maintenance therapy in the treament of multiple myeloma*. Hematology 2009 /educ. Book/: 587–589.

Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. *International staging system for multiple myeloma.* J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3412–3420.

Harrousseau J.L. *Role of stem cell transplantation in multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21: 1157–1174.

Kłoczko J. *Powikłania zakrzepowe*. W: *Szpiczak mnogi*. wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 263–274.

Knop S., Gerecke C., Liebisch P. i wsp. *Lenalidomide adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group.* Blood 2009; 113: 4137–4143.

Kraj M. *Gammapatia monoklonalna*. W: *Podstawy hematologii*. wyd. Czelej 2008: 305–343.

Kraj M. *Choroba kostna*. W: *Szpiczak mnogi*, wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 81–100.

Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. *Improved survival in multiple mueloma and the impact of novel therapies*. Blood 2008; 111: 2516–2520.

Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia 2009; 23: 3–9.

Kyle R.A. *Monoclonal Gammapathies of undetermined significance and smoldering Multiple Myeloma*. W: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2009: 2352––2371.

Majdan M. *Powikłania nerkowe*. W: *Szpiczak mnogi*, wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 243–254.

Mańko J., *Leczenie niedokrwistości*. W: *Szpiczak mnogi*, wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 281–290.

Mazurkiewicz T. *Leczenie ortopedyczne*. W: *Szpiczak mnogi*, wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 231–242.

Meder J., Brzeska B. *Zasady radioterapii*. W: *Szpiczak mnogi*, wyd. Anmedia, Warszawa 2009: 209–230.

Morris T.K., Kettle P.J., Drake M. i wsp. *Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed refractory myeloma*. Br J Haematol 2008; 143: 349–54.

Oakkervee H.E., Popat R., Curry N. i wsp. *PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patiens with multiple myeloma*. Br J Haematol 2005; 129 (6): 755–762.

Palumbo A. Bringhen S., Liberati A.M. i wsp. *Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial.* Blood 2008; 112 (8): 3107––3114.

Pönish W., Mitrou P.S., Merkle K. i wsp. *Treament of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and*

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 181

improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone-a randomized phase III study. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 205–212.

Richardson P., Wolf J., Jakubowiak A., i wsp. *Phase I/II results of a multicenter trial of perifosine (KRX--0401) + bortezomib in patients with relapsed or relapsed/ refractory multiple myeloma who were previously relapsed from or bortezomib* [abstract]. Blood 2008; 112: 870.

Richardson P.G., Chanan-Khan A., Lonial S. i wsp. *Tanespimycin (T) + bortezomib (BZ) in multiple myeloma (MM): confirmation of the recommended dose using a novel formulation* [abstract]. Blood 2007; 110: 1165.

Richardson P., Mitsiades C., Colson K., i wsp. *Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2008; 49: 502–507.

San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., i wsp. *VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. N Engl J Med 2008; 359: 906–917.

San Miguel J.F., Richardson P.G., Sonneveld P. i wsp. *Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study*. Leukemia 2008; 22: 842–849.

Terpos E., Delimpasis S., Anargyrou K. i wsp. *The combination of bortezomib, doxorubicin and dexamethasone is an effective regimen for high risk, newly diagnosed patients with multiple myeloma, reduces bone resorpition and nomalizes angiopoetin 1 to angiopoetin 2 ratio*. ASH annual meeting. Blood 2007; 110: 3596.

r11_:Layout 1 2010-07-12 11:16 Strona 182

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 183

12

Tomasz Ogórka

Interakcje lekowe w kompleksowej terapii szpiczaka mnogiego

Drug interactions in total multiple myeloma therapy

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 184

Streszczenie

Kompleksowe leczenie szpiczaka mnogiego zakłada wprowadzanie nowych leków, jak bortezomib, talidomid, lenalidomid. Działania niepożądane niektórych leków mogą być nasilone lub ujawniane w zjawisku interakcji. Interakcje lekowe z udziałem leków stosowanych w szpiczaku mogą mieć charakter zarówno farmaceutyczny, farmakokinetyczny, jak i farmakodynamiczny. Wiele leków stosowanych w leczeniu szpiczaka jest metabolizowanych przez kompleks enzymatyczny cytochromu P450 (CYP), głównie CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, co może prowadzić do interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten sam enzym. Przykładem farmakodynamicznej interakcji może być łączne podawanie doksorubicyny (DOX) i cyklofosfamidu (CTX), w którym CTX zwiększa działanie DOX.

Słowa kluczowe: interakcje lekowe, szpiczak mnogi, cytochrom P450, lenalidomid, talidomid, bortezomib, farmakodynamika, farmakokinetyka, toksyczność lekowa, metabolizm, połączenia białkowe.

Abstract

The Multiple Myeloma (MM) therapy include many new drugs like Bortezomib, Thalidomide or Lenalidomide. This drugs have adverse effects which may be associated with drug interaction. Drug interaction involving drug used in MM therapy may have either pharmaceutical, pharmacodynamic or pharmacokinetic basis, or both. The cytochrome P450 (CYP) enzyme system plays an important part in metabolism of the drugs used in MM Therapy, leading to clinically relevant interactions with other agents. Main role in drug metabolism have CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19. Pharmacodynamic interaction may be useful in combine Doxorubicin (DOX) – Cyclophosphamide (CTX) therapy, where CTX effect is escalated by DOX.

Key words: drug interaction, multiple myeloma, cytochrome P450, lenalidomide, thalidomide, bortezomib, pharmacodynamic, pharmacokinetics, drug toxicity, metabolism, protein binding.

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 185

WSTĘP

Interakcja leków to zjawisko polegające na wzajemnym oddziaływaniu dwóch lub większej liczby leków w taki sposób, że ich działanie na organizm żywy się zmienia. Interakcje lekowe można podzielić na: farmaceutyczne, farmakokinetyczne i farmakologiczne [Stockley 1999, Vidal 1999]. Efektem interakcji jest wzmożenie siły działania leku lub spadek jego aktywności. W wyniku wspólnego oddziaływania dwóch lub więcej substancji może dojść do wyodrębnienia nowej aktywności farmakologicznej nieobserwowanej po zastosowaniu każdej z osobna. Z punktu widzenia praktyki klinicznej możemy mówić o interakcji pożądanej, gdy stosowane preparaty potęgują wzajemnie działanie. Interakcja niepożądana występuje, gdy działanie jednego leku zmniejsza lub znosi działanie drugiego albo nasila jego objawy niepożądane [Anastasio i wsp. 1997]. Wiele interakcji lekowych można przewidzieć, opierając się na dostępnej literaturze, gdyż wynikają one z mechanizmu działania leku lub drogi metabolicznej w organizmie. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zagłębieniu się w problem interakcji lekowych u chorych na szpiczaka mnogiego jest fakt, iż najbardziej toksyczne leki podawane są w warunkach szpitalnych, co pozwala je kontrolować i monitorować.

INTERAKCJE FARMACEUTYCZNE

Interakcje farmaceutyczne, nazywane także interakcjami leków *in vitro*, mogą powstawać w trakcie przygotowywania leków cytostatycznych w aptece szpitalnej lub w trakcie łączenia przygotowanych wcześniej wlewów w jednym porcie. Interakcje te mają charakter fizyczny lub chemiczny [Kostka-Trąbka 2006]. Interakcje o mechanizmie fizycznym można napotkać podczas przygotowywania leków cytostatycznych – dobrym przykładem jest absorpcja etopozydu na ściankach worka lub strzykawek wykonanych z PCV. By uniknąć tej interakcji, lek należy przygotowywać w szklanych butelkach lub nie przekraczać 0,4 mg/ml, jeśli jest przygotowywany do worków PCV. Do interakcji farmaceutycznych należy także zaliczyć rozpad cząsteczki aktywnej pod wpływem światła, stąd podczas podawania niektórych leków cytostatycznych należy stosować specjalne zestawy do przetoczeń oraz w szczególny sposób chronić przygotowany roztwór leku. Wiele interakcji jest niepoznanych, dlatego podczas przygotowywania leków należy opierać się na informacjach przekazywanych od producenta i zawsze przygotowywać leki w zalecanych rozpuszczalnikach. Nie należy także łączyć w jednej strzykawce lub worku do wlewów kilku leków, gdyż czasem może doprowadzić to do zmian pH roztworu bądź zmian w rozpuszczalności i w konsekwencji do wytrącenia substancji leczniczej.

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 186

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

Interakcje farmakokinetyczne są najczęściej obserwowanymi interakcjami i prowadzą do zmiany stężenia leku w organizmie, co z kolei prowadzi do zwiększenia lub spadku siły jego działania [Kostka-Trąbka 2006]. Ze względu na miejsce występowania można je podzielić na interakcje wpływające na [Stockley 2007]:

- wchłanianie,
- dystrybucję,
- metabolizm,
- wydalanie.

Z leków, przy których podawaniu może wystąpić interakcja na poziomie wchłaniania, należy wymienić leki stosowane doustnie w terapii szpiczaka, jak talidomid, cyklofosfamid, lenalidomid czy deksametazon. Mechanizm tych interakcji jest różny. Dodatkowo pośredni wpływ na wchłanianie będą miały leki zmieniające perystaltykę jelit, jak analgetyki na bazie morfiny okresowo zażywane w trakcie choroby [Orzechowska-Juzwenko 2006]. Zwolnienie perystaltyki może znacznie zwiększyć stężenie substancji działającej we krwi, okresowe zaś stosowanie leków przeczyszczających czy innych przyspieszających perystaltykę może znacznie obniżyć ilość wchłanianych preparatów.

Większość leków wiąże się z białkami osocza i w takim połączeniu transportowane są w organizmie [Orzechowska-Juzwenko 2006]. Leki połączone z białkami są nieczynne farmakologicznie, natomiast procent i siła połączenia danego preparatu z białkami osocza jest jedną z cech charakteryzujących dany związek (tab. 12.1). Na ilość leku związanego w nieaktywną postać ma wpływ ilość białka w osoczu (głównie albumin), którego poziom ulega obniżeniu w niewydolności nerek, wątroby, w przebiegu zapalenia. W przypadku zastosowania lenalidomidu u chorych na szpiczaka procent wiązania z białkami wynosi 22,7%, u zdrowych ochotników zaś 29,2%. Inną możliwość wpływu na połączenia białkowe może mieć ewentualne wyparcie jednego leku z połączeń białkowych przez inny o wyższym powinowactwie (Celgene). Zmiany takie mogą nawet kilkakrotnie zwiększyć stężenie leku we krwi, gdyż jeśli dany preparat w dużym stopniu łączy się z białkami (jak bortezomib), to uwolnienie nawet tylko 14% leku związanego z białkiem spowoduje dwukrotne zwiększenie stężenia aktywnej cząsteczki (Janssen-Cilag). Do substancji najsilniej wypierających inne z połączeń białkowych należą: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy przeciwbakteryjne, chloramfenikol, werapamil, amiodaron.

Lek	Stopień połączeń z białkami
bortezomib	82,9%
talidomid (-)-(R)/(+)-(S)	55%/65%
lenalidomid	22,7%

Tab. 12.1. Siła połączeń białkowych wybranych leków

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 187

Interakcje modyfikujące metabolizm lekowy należą do najczęściej spotykanych i najlepiej poznanych interakcji farmakokinetycznych. Z uwagi na to, że większość leków metabolizowana jest w wątrobie przez układ cytochromu P 450 (CYP 450), wpływ na ten układ będzie prowadził do zwiększenia lub obniżenia stężenia leku we krwi i tym samym zmiany siły jego działania [Daniel 1996]. Aktywność enzymatyczna cytochromu jest zmienna osobniczo, wyróżnia się osoby szybko i wolno metabolizujące [Cholerton i wsp. 1996]. U osób szybko metabolizujących podany lek będzie ulegał w krótkim czasie metabolizmowi, a tym samym obniży się jego stężenie we krwi oraz efektywność farmakologiczna. Z kolei u osób wolno metabolizujących w wyniku spowolnionej eliminacji leku jego stężenie we krwi może ulec zwiększeniu i doprowadzić do nieplanowanego wzrostu siły działa lub ujawnienia toksyczności. Aktywność ta zależna jest od polimorfizmu genetycznego, czyli zmienności genetycznej [Chiba 1998]. Na aktywność enzymu mają także wpływ inne czynniki, jak proces chorobowy, wiek, płeć, spożywane pokarmy czy przyjmowane leki.

Każdy lek, który dostaje się do organizmu, ulega metabolizmowi przez jeden lub kilka enzymów – podobnie jeden enzym może metabolizować kilka leków (tab. 12.2) [Niwa i wsp. 2005, Richter i wsp. 2003, Lu i wsp. 2004, Pekol i wsp. 2005].

Izoenzym cytochromu P450	**Substrat**	**Induktor**	**Inhibitor**
CYP1A2	bortezomib, aminofilina, klozapina, amitryptylina	fenobarbital, omeprazol, insulina, dym papierosowy	erytromycyna, sok grejpfrutowy
CYP2B6	cyklofosfamid, ifosfamid, bupropion, sertralina, diazepam	deksametazon	rytonawir, mykonazol, klopidogrel, tyklopidyna
CYP2C9	bortezomib, fenytoina, amitryptylina, NLPZ	deksametazon, fenobarbital, ryfampicyna	flukonazol, fluwastatyna, metronidazol
CYP2C19	bortezomib, talidomid, omeprazol, lanzoprazol, lidokaina, amitryptylina	fenobarbital, prednizon	propranolol, diazepam, omeprazol, ketokonazol
CYP3A4	bortezomib, cyklofosfamid, kofeina, erytromycyna, midazolam, diazepam, omeprazol, paracetamol	deksametazon, fenobarbital, fenytoina	ketokonazol, erytromycyna, flukonazol, itrakonazol, omeprazol

Tab. 12.2. Metabolizm wybranych leków przez CYP450

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 188

Konsekwencją tych zależności podczas leczenia chorych na szpiczaka mnogiego może być wpływ na stężenie wybranych leków we krwi. Bortezomib jest jednym z leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2) [Gonzalez 1992, Goldstein i wsp. 1994, Chang i wsp. 1997, Zhou i wsp. 2009]. Jeżeli w trakcie leczenia tym inhibitorem proteasomu konieczne będzie zastosowanie także leków przeciwgrzybicznych (np. ketokonazolu), antybiotyków (np. erytromycyny) i inhibitora pompy protonowej (np. omeprazolu), może to doprowadzić do obniżenia aktywności enzymów i wystąpienia działań toksycznych, które będą przyczyną przerwania leczenia. Łączne podanie ketokonazolu i bortezomibu spowodowało wzrost AUC (*area under the curve*, miara ilości leku dostającego się do krwi) o 35%.

Ostatnim rodzajem interakcji farmakokinetycznej jest wpływ na eliminację leku z organizmu. Ponieważ większość leków wydalanych jest przez nerki, ich funkcja i ewentualne zaburzenia ich czynności będą miały znaczenie w kompleksowej terapii szpiczaka. Najłatwiejszym w praktyce klinicznej sposobem oceny wydolności nerek jest oznaczenie klirensu kreatyniny, który jest zależny od wieku, wagi i płci pacjenta [Cockcroft i wsp. 1976]. Obniżony klirens kreatyniny mówi o spadku przesączania przez nerki, co może spowodować wzrost stężenia leku we krwi, dlatego też często dawkowanie leku uzależnione jest od klirensu kreatyniny. Przykładem może być lenalidomid, którego okres półtrwania wzrasta około trzykrotnie u osób z obniżoną wydolnością nerek (w tym przypadku określoną klirensem poniżej 50 ml/min). Dawkowanie leku zmniejsza się wówczas z 25 mg na dobę do 10 mg na dobę, a w przypadku ciężkiej niewydolności nerek do 15 mg raz na dwa dni.

INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE

Interakcje farmakodynamiczne polegają na wpływie jednego leku na efekt farmakodynamiczny drugiego. Interakcje takie możemy z kolei podzielić na interakcje receptorowe, enzymatyczne i czynnościowe. Interakcje receptorowe i enzymatyczne polegają na wpływie na ten sam receptor lub enzym, co prowadzi do znoszenia działania farmakologicznego (interakcja antagonistyczna) albo do jego nasilenia (interakcja agonistyczna). W praktyce interakcje antagonistyczne wykorzystuje się do leczenia zatruć.

Interakcje czynnościowe polegają na osiągnięciu efektu farmakodynamicznego lub jego zniesieniu, gdy leki działają w różnych mechanizmach nie zawsze do końca poznanych. Przykładem może być łączne podanie doksorubicyny i cyklofosfamidu, w którym działanie antybiotyku antracyklinowego będzie wzmocnione. Innym przykładem może być hamowanie działania moczopędnego tiazydów przez kortykosteroidy lub nasilenie działań niepożądanych leków z grupy NLPZ przez glikokortykosteroidy.

PODSUMOWANIE

Interakcje lekowe są zjawiskiem nierozerwalnie połączonym z podawaniem leków i wręcz niemożliwym do uniknięcia. Każdy lek podany pacjentowi może na każdym

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 189

etapie działania ulec wpływowi interakcji lub ją wywołać. Dlatego warto obserwować i monitorować wybrane parametry kliniczne pacjenta, by móc w bardzo łatwy sposób przewidzieć niektóre reakcje i im zapobiec. Oczywiście nie można wykluczyć występowania zjawiska interakcji w kompleksowej terapii, zwłaszcza gdy wciąż dodawane są nowe leki i schematy leczenia. Dlatego tym bardziej należy skupić uwagę na spodziewanych efektach terapeutycznych i przewidywanych działaniach niepożądanych poszczególnych leków oraz konsekwencji ich wspólnego stosowania – by prowadzić do coraz większej efektywności leczenia przy coraz mniejszym działaniu toksycznym.

Piśmiennictwo

Anastasio G.D., Cornell K.O., Menscer D. *Drug Interactions: keeping it straight*. Clinical Pharmacology 1997; 56: 883–894.

Celgene: *Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid*. www.emea.europa.eu.

Celgene: *Charakterystyka produktu leczniczego Talizer*. www.emea.europa.eu.

Chang T.K., Yu L., Goldstein J.A., Waxman D.J. *Identification of the polimorphically expressed CYP2C19 and the wilde-typ CYP2C9-ILE359 allele as low-KM catalysts of cyclofosfamide and ifosfamide activation.* Pharmacogenetics 1997; 7 (3): 211–221.

Chiba K. *Genetic polimorphism of the CYP2C subfamily.* Nippon Yakurigaku Zasshi 1998; 112 (1): 15–21.

Cholerton S., Daly A.K., Idle J.R. *The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism abd clinical response*. TIPS 1992; 13: 434–439.

Cockcroft D.W., Gault M.H. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976; 1 (16): 31–41.

Daniel W.A. *Ludzkie cytochromy P-45 i ich rola w metabolizmie leków*. Postępy nauk farmaceutycznych. P. T. Farm 1996; 141–150.

Goldstein J.A., de Morais S.M. *Biochemistry and molecular biology of human CYP2C subfamily.* Pharmacogenetics 1994; 4 (6): 285–299.

Gonzalez F.J. *Human cytochromes P450: problems and prospects*. Trends Pharmacol Sci 1992; 13 (9): 346––352.

Janssen-Cilag. *Charakterystyka produktu leczniczego velcade*. www.emea.europa.eu.

Kostka-Trąbka E., Woroń J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.

Lu J., Helsby N., Palmer B.D., Tingle M., Baguley B.C., Kestell P., Ching L.M. *Metabolism of Thalidomide in Liver Microsomes of Mice, Rabbits, and Humans.* J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 571–577.

Niwa T., Shiraga T., Ishii I., Kagayama A., Takagi A. *Contribution of human hepatic cytochrome p450 isoforms to the metabolism of psychotropic drugs*. Biol Pharm Bull 2005; 28 (9): 1711–1716.

Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna – znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.

Pekol T., Daniels J.S., Labutti J., Parsons I., Nix D., Baronas E., Hsieh F., Gan L.-S., Miwa G. *Human metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib: identification of circulating metabolites.* Drug Metab Dispos 2005; 33: 771–777.

Richter T., Mürdter T.E., Heinkele G., Pleiss J., Tatzel S., Schwab M., Eichelbaum M., Zanger U.M. *Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine*. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308 (1): 189–197.

Stockley I.H. *Drug interactions*. Pharmaceutical Press, London 2007.

Vidal Dictionnaire – Interactions medicamenteuses. 1999

Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. *Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development*. Curr Med Chem 2009; 16 (27): 3480–3675.

r12_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 190

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 191

13

Anna Dmoszyńska

Talidomid – 10 lat własnych doświadczeń

Thalidomide – 10 years of own experiences

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 192

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy jest drugim co do częstości występowania nowotworem hematologicznym. Prawie połowa chorych wykazuje jakiś stopień oporności na konwencjonalną chemioterapię, a ci, którzy odpowiedzieli na leczenie, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność, dlatego wiele nadziei wiązano z wprowadzeniem nowych leków immunomodulujących o odmiennym od cytostatyków działaniu. Pierwszym lekiem, który dokonał przełomu w leczeniu szpiczaka, był talidomid. W artykule tym opisano własne dziesięcioletnie doświadczenia terapii talidomidem.

Słowa kluczowe: talidomid, mechanizm działania, szpiczak mnogi.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is the second most frequent haematological malignancy. Almost half of patients display some degree resistance to primary therapy and that why much hope is payed to novel immunomodulatory drugs. One of these drugs was thalidomide, which has change completely the scenario of therapy in multiple myeloma. In this paper own, a 10-year experience with thalidomide therapy are described.

Key words: thalidomide, mechanism of action, multiple myeloma.

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 193

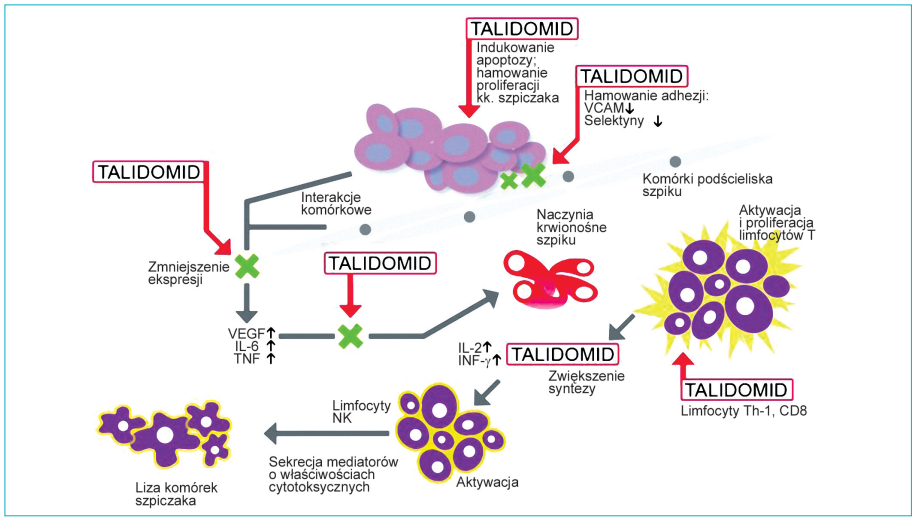
WPROWADZENIE

Losy talidomidu (TAL) nie mają odpowiednika w historii medycyny i stały się ostrzeżeniem dla producentów leków przed pochopnymi decyzjami dotyczącymi wprowadzenia nowych preparatów na rynek farmaceutyczny. Jako związek chemiczny talidomid (pochodna kwasu a-N-ftalimidoglutarimidowego) został zsyntezowany przez szwajcarską firmę Ciba w roku 1953. W roku 1954 niemiecka firma Grünenthal przejęła produkcję tego leku, promowała jego właściwości uspokajające i znoszące poranne nudności i wymioty u kobiet ciężarnych, podkreślając także brak toksyczności dla płodu. Niestety, po kilku latach obecności na rynku farmaceutycznym pojawiły się pierwsze doniesienia o jego teratogennym działaniu na płód. Pierwsze „dziecko talidomidu" przyszło na świat w grudniu 1956 roku. Musiały jednak upłynąć aż 4 lata, zanim australijski ginekolog [Mc Bride 1961] spostrzegł związek między zażywaniem talidomidu przez kobiety w ciąży a występowaniem deformacji kończyn lub nawet ich brakiem oraz różnymi wadami przewodu pokarmowego u noworodków. Fokomelię, czyli wrodzony niedorozwój kończyn lub ich brak (amelia), stwierdzono u ponad 14 000 dzieci, których matki przyjmowały talidomid. Inne wady towarzyszące fokomelii to upośledzenie lub utrata słuchu i wzroku, wady rozwojowe układu pokarmowego, moczowo-płciowego i inne uszkodzenia narządowe. Krytycznym okresem, w którym przyjęcie nawet jednej tabletki mogło powodować malformację płodu, był okres między 21. a 40. dniem ciąży. Ocenia się, że na świecie urodziło się kilkanaście tysięcy dzieci dotkniętych ciężkim kalectwem, z których obecnie żyje ok. 5 tysięcy. W następstwie tych alarmujących doniesień talidomid został wycofany ze sprzedaży w roku 1962.

Po tak dramatycznych wydarzeniach nikt nie spodziewał się powrotu talidomidu do łask. Mimo wycofania z aptek był stosowany w leprozoriach jako lek uspokajający u chorych cierpiących na guzowatą postać trądu. W roku 1965 Sheskin [Sheskin 1965] doniósł o niezwykle korzystnym wpływie talidomidu na gojenie przewlekłych guzowatych zmian na skórze oraz ustąpieniu objawów ogólnych choroby. W lipcu 1998 roku amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) dopuścił ponownie talidomid do leczenia ze wskazaniem na guzowatą postać trądu. W wielu laboratoriach trwały bardzo intensywne badania nad mechanizmem teratogennego działania talidomidu. Wykazano, że lek ten hamuje angiogenezę i wywołuje apoptozę nowo tworzonych naczyń i właśnie ten efekt, który okazał się tak tragiczny dla płodu ludzkiego, okazał się korzystny w leczeniu innych chorób [Folkman 1971]. Podjęte początkowo badania w leczeniu zaawansowanych postaci nowotworów nie były zachęcające. Dopiero przeprowadzone w latach 80. badania wykazały skuteczność talidomidu w wielu chorobach [Marriott i wsp. 1999]. W roku 1989 pojawiły się publikacje opisujące skuteczność talidomidu w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko biorcy (GVHD, *graft versus host disease*). W latach 90. opisano różne mechanizmy działania talidomidu, wykazując m.in. jego silnie hamujący wpływ na sekrecję cytokin proangiogennych i prozapalnych [Raje 1999].

Na ryc. 13.1 przedstawiono mechanizm działania talidomidu.

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 194



Ryc. 13.1. Główne mechanizmy działania talidomidu w szpiczaku plazmocytowym

TALIDOMID W LECZENIU SZPICZAKA

Pierwsze doniesienie o skuteczności talidomidu w szpiczaku mnogim zostało opublikowane w „New England Journal of Medicine" w roku 1999 przez grupę badaczy z Uniwersytetu Arkansas [Singhal i wsp. 1999]. W tym samym roku rozpoczęto w Lublinie badania nad talidomidem. Zaproponowano polskim ośrodkom uniwersyteckim wspólne badania dotyczące skuteczności i toksyczności talidomidu u chorych z oporną lub nawrotową postacią szpiczaka. W grupie 53 chorych leczonych talidomidem jako monoterapią uzyskano 51% odpowiedzi na leczenie, wliczając w to bardzo dobrą częściową remisję (VGPR), częściową remisję (PR) i minimalną odpowiedź (MR), tj. chorych, u których redukcja białka monoklonalnego wahała się między 25 a 50%. Najwcześniej odpowiedź na leczenie wystąpiła po 4 tygodniach, a najpóźniej po 12 tygodniach leczenia. Chorzy otrzymywali talidomid w dawkach zwiększających się od 100 mg do 400 mg/dobę. Największą akceptowaną przez chorych dawką było 500 mg. Większość chorych otrzymała dawkę 400 mg/dobę, a tylko jeden chory dawkę 600 mg. Nie udało się zwiększyć dawki do 800 mg, jak to proponowali Singhal i wsp. W późniejszym okresie stosowano dawki 200–300 mg/dobę, a następnie 100 mg w oparciu o wyniki badań grupy francuskiej, która wykazała zbliżoną skuteczność terapeutyczną dawki 100 mg w porównaniu z 400 mg/dobę.

W roku 2006 amerykańska agencja FDA zarejestrowała talidomid do leczenia pierwszej linii chorych na szpiczaka mnogiego w skojarzeniu z deksametazonem, a następnie z melfalanem i prednizonem u chorych powyżej 65. roku życia niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i PBSCT.

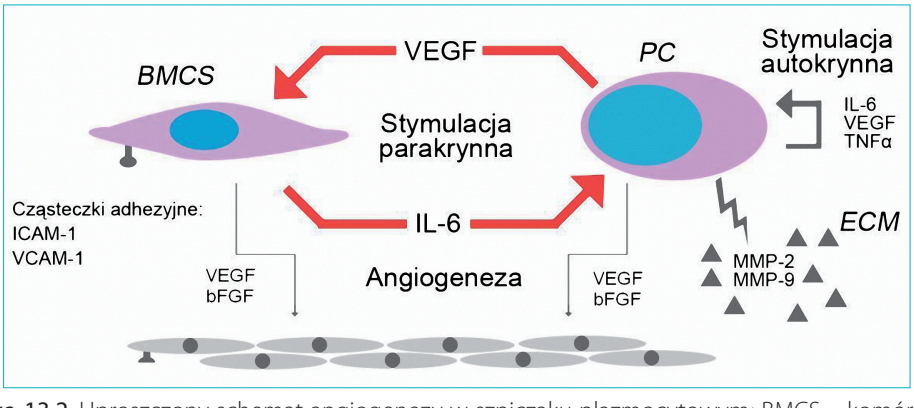
Lekarz zlecający leczenie talidomidem musi stosować się do programu S.T.E.P. (*system for thalidomide education and prescribing safety*). Aby uniknąć teratogennego wpływu na płód, lek nie może być stosowany przez kobiety w ciąży, dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny 24 godziny przed podaniem leku wykonać test ciążowy,

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 195

który należy powtarzać co 4 tygodnie – mimo konieczności stosowania leków antykoncepcyjnych. Jeśli kobieta deklaruje na piśmie całkowitą abstynencję seksualną, to stosowanie leków antykoncepcyjnych nie jest konieczne. Mając na uwadze fakt, że talidomid przechodzi do nasienia, również mężczyźni stosujący ten lek muszą używać prezerwatyw lub stosować całkowitą abstynencję seksualną.

MECHANIZM DZIAŁANIA TALIDOMIDU – BADANIA WŁASNE

W progresji szpiczaka mnogiego dwa procesy odgrywają istotną rolę: nasilona angiogeneza i apoptoza. Na ryc. 13.2 przedstawiono uproszczony schemat angiogenezy.



Ryc. 13.2. Uproszczony schemat angiogenezy w szpiczaku plazmocytowym; BMCS – komórka podścieliska szpiku; MM2, 9 – metaloproteiny; PC – komórka szpiczakowa; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń; bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów

Wśród ponad dwudziestu cytokin wykazujących działanie proangiogenne i prozapalne do kluczowych w procesie neoangiogenezy w szpiczaku plazmocytowym należą: naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), hepatocytowy czynnik wzrostu (HGF, *hepatic growth factor*) i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin like growth factor*). Ważną rolę odgrywa też czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*). W latach 1999–2004 podjęto badania wpływu talidomidu na układ odpornościowy i sekrecję wyżej wymienionych cytokin zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* u chorych leczonych talidomidem [Dmoszyńska i wsp. 2002, Domański 2002]. W warunkach krótkoterminowej hodowli jednojądrzastych komórek izolowanych z krwi obwodowej i szpiku od chorych na szpiczaka z dodatkiem i bez talidomidu badano sekrecję cytokin proangiogennych, obserwując istotne statystyczne zmniejszenie ich wydzielania w nadsączach hodowli z dodatkiem talidomidu. Podobne spostrzeżenia poczyniono, badając próbki krwi i szpiku chorych leczonych talidomidem po 4 i 8 tygodniach terapii. Chcąc potwierdzić antyangiogenny wpływ talidomidu, badano gęstość naczyń (MVD, *microvessel density*) na wycinkach szpiku pobranych metodą trepanobiopsji przed rozpoczęciem leczenia talidomidem

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 196

oraz po 6 miesiącach jego trwania. Wartość MVD wyrażano jako liczbę naczyń na 1 mm^2 po wyznakowaniu przeciwciałami anty-CD34 i anty-vWF. W obu przypadkach obserwowano zmniejszenie MVD po 6 miesiącach leczenia [Mańko 2003, Dmoszyńska 2005]. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, obserwowano ponadto istotne statystycznie zmniejszenie odsetka komórek $CD38^+/CD138^+$ i zwiększenie odsetka subpopulacji limfocytów T $CD4^+$ i $CD8^+$. Na komórkach tych stwierdzono obecność wczesnego markera aktywacji komórek T CD69, który pojawia się już po 4–6 godzinach od zadziałania bodźca antygenowego. Zwiększenie ekspresji CD69 w hodowli z dodatkiem talidomidu sugeruje, że talidomid może dostarczać drugiego sygnału kostymulującego, prowadząc do odpowiedzi T-komórkowej. Ekspansja limfocytów $CD8^+/CD69^+$ jest swoistą formą odpowiedzi układu immunologicznego, która skierowana jest przeciwko klonowi komórek nowotworowych. Nie obserwowano wpływu talidomidu na markery późniejszej aktywacji, takie jak HLADR i CD25, co może wynikać ze słabszej stymulacji antygenami komórek szpiczakowych w wyniku zmniejszania odsetka nowotworowych plazmocytów w szpiku, zwłaszcza u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie talidomidem.

WPŁYW TALIDOMIDU NA KOMÓRKI T-REGULATOROWE I DENDRYTYCZNE

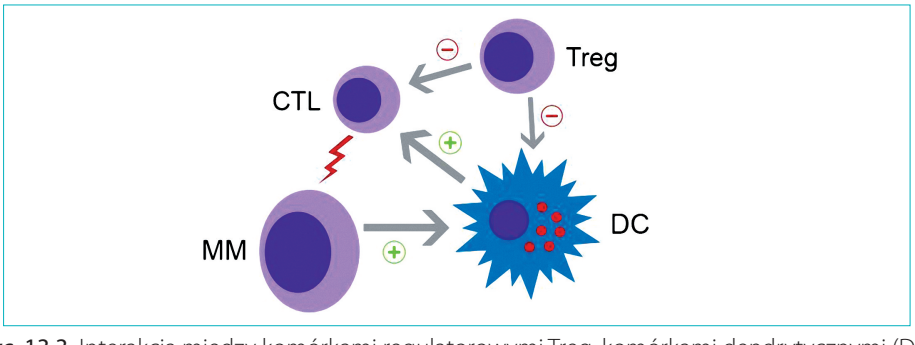
W ostatnich latach badano wpływ talidomidu na komórki dendryczne i T-regulatorowe o fenotypie $CD4^+/CD25^{high}/FoxP_3$ [Giannopoulos i Hus 2009]. U chorych na szpiczaka mnogiego zaburzenia w układzie immunologicznym mają etiologię wieloczynnikową, obejmując zarówno odporność nieswoistą, jak i swoistą. W szpiczaku obserwuje się obniżenie liczby komórek układu odpornościowego, takich jak prawidłowe limfocyty B, limfocyty T-pomocnicze ($CD4^+$), mieloidalne i plazmocytoidalne komórki dendrytyczne przy jednoczesnym zwiększeniu frakcji regulatorowych komórek T $CD4^+/CD25^{high}/FOXP_3$ [Trześniewska i wsp. 2007]. Subpopulacja limfocytów T o fenotypie $CD4^+/CD25^{high}/FOXP_3$, definiowana jako komórki T-regulatorowe, pełni ważną funkcję zarówno w karcynogenezie, jak i w hamowaniu zjawisk autoimmunizacyjnych. Supresyjna aktywność Treg związana jest z nadekspresją $FOXP_3$. Wykazano, że limfocyty Treg, hamując aktywność autoreaktywnych limfocytów T, zabezpieczają organizm przed autoagresją. Zmniejszenie odsetka komórek Treg, a także limfocytów γδTCR obserwowano po preterapii samym talidomidem u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Komórki TCRγδ wykazują immunoregulacyjne właściwości i mogą wykazywać cytotoksyczność w stosunku do komórek białaczkowych i szpiczakowych [Trześniewska i wsp. 2007].

Stosując podwójną analizę GEP, wykonaną przed podaniem talidomidu i po 7 dniach jego stosowania, wykazano sygnaturę talidomidu obejmującą 66 genów. Wzór genowy zawierał 19 zaburzonych dróg sygnałowych, m.in. drogę sygnału Fas, w której stwierdzono zmiany ekspresji Fas, FADD, kaspazy 8 i 3. Stwierdzono także zmiany w drodze sygnałów przewodzonych przez CD 40 L, która jest zaburzona także przy stosowaniu innych leków immunomodulujących, takich jak dazatynib, imatynib czy kwas walproinowy. Badania mechanizmu działania talidomidu wykazały, że lek ten z jednej strony wywołuje apoptozę komórek białaczkowych, a z drugiej – przez zmniejszenie odsetka

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 197

komórek T-regulatorowych – umożliwia przywrócenie nadzoru immunologicznego nad białaczką [Giannopoulos i wsp. 2009].

Komórki dendrytyczne odgrywają ważną rolę w endogennej odpowiedzi przeciwko antygenom nowotworowym. Talidomid, wpływając stymulująco na komórki dendrytyczne oraz zmniejszając odsetek komórek T-regulatorowych, przywraca nadzór układu odpornościowego nad eliminacją antygenów nowotworowych. Badając wpływ talidomidu na generację komórek dendrytycznych generowanych u chorych na PBL-B, wykazano, że TAL wpływa na generację komórek dendrytycznych wygenerowanych z monocytów krwi obwodowej o fenotypie $CD45^+/CD14^+$ [Wasiak i wsp. 2008]. Na ryc. 13.3 przedstawiono interakcję pomiędzy limfocytami Treg, komórkami dendrytycznymi i nowotworowymi plazmocytami.



Ryc. 13.3. Interakcja między komórkami regulatorowymi Treg, komórkami dendrytycznymi (DC) i szpiczakowymi (MM)

Następstwem zwiększonej immunosupresji jest hamowanie proliferacji i wydzielania poliklonalnych immunoglobulin przez prawidłowe komórki B. Zwiększone wydzielanie cytokin, takich jak IL-6 i VEGF, prowadzi do zmniejszenia liczby i upośledzenia funkcji komórek dendrytycznych. Z kolei zmniejszenie stężenia IL-4, obniżenie ekspresji cząsteczek kostymulujących i zwiększenie limfocytów $CD8^+/CD57^+$ prowadzi do znacznego upośledzenia funkcji efektorowych limfocytów T [Giannopoulos i Hus 2009].

Talidomid, wpływając hamująco na sekrecję IL–6 i VEGF oraz stymulująco na komórki $CD8^+$, $CD4^+$ i zwiększając odsetek komórek NK, wywiera korzystny wpływ na odporność komórkową, ponadto indukcja cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th2 wywołuje lizę plazmocytów szpiczakowych [Dmoszyńska i Giannopoulos 2008].

Ważną przyczyną niepowodzeń leczenia szpiczaka jest zjawisko wielolekowej oporności komórek szpiczaka na zastosowane leczenie (MDR, *multidrug resistance*). U wielu chorych oporność na leczenie rozwija się już w początkowej fazie terapii, a u około 20% stwierdza się pierwotną oporność na leczenie. MDR jest następstwem amplifikacji genu MDR-1 zlokalizowanego na chromosomie 7. Gen ten koduje białko błonowe Pg 170, które bierze czynny udział w transporcie cytostatyków na zewnątrz komórki.

Poza genem MDR-1 zidentyfikowano także inne geny związane z lekoopornością, takie jak MRP, MVP, LPR. Ten ostatni odpowiada za oporność na melfalan, który jest ciągle jednym z głównych leków stosowanych w terapii szpiczaka.

W pracy opublikowanej w roku 2005 wykazano, że talidomid zmniejsza ekspresję genu MDR-1, a po 3 latach stosowania talidomidu nie wykryto jego obecności u chorego z pierwotnie oporną na leczenie postacią szpiczaka i dużą przed leczeniem eks-

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 198

presją genu MDR-1 [Hus 2005]. Po 42 miesiącach leczenie talidomidem przerwano, a chory pozostawał przez dalsze 24 miesiące w remisji całkowitej.

WPŁYW TALIDOMIDU NA APOPTOZĘ

Talidomid wpływa także na apoptozę komórek szpiczakowych. Przewodzenie sygnałów śmierci w komórce odbywa się przez dwa główne szlaki. Szlak wewnętrzny związany jest z rodziną białek BCL-2 i odpowiada na zewnętrzne sygnały proapoptotyczne. Sygnały z tego szlaku pochodzą z mitochondriów i prowadzą do aktywacji kaspazy 9, jednej z proteaz cysteinowych inicjujących wewnątrzkomórkowy proces apoptozy. Drugi szlak, nazywany zewnętrznym, dociera do komórki przez odpowiednie receptory, takie jak Fas/APO-1(CD95) i TNFR1 CD120a/p55), i aktywuje kaspazę 8. W przypadku nowotworowych plazmocytów sygnałem uruchamiającym apoptozę może być aktywacja tych receptorów. Fas(CD95) nazywany jest także czynnikiem śmierci (*the Fas death factor*). Jest to glikoproteina błony komórkowej o c.cz. 40–50kDa należąca do nadrodziny receptorów TNFR, do której należą jeszcze NGF-R (receptor czynnika wzrostu neuronów), antygen OX, glikoproteiny CD27, CD30 i CD40. Do indukcji apoptozy dochodzi przez połączenie części wewnątrzbłonowej z odpowiednimi ligandami: Fas i TNF. W przeciwieństwie do tych układów kierujących komórkę w stronę programowanej śmierci, białka z rodziny BCL-2 hamują ten proces. Rodzinę tę można podzielić na antagonistów śmierci (BCL-2, BCLXL, BCL-w, Bfl-1, Brag-1,Mcl-1, i A1) i agonistów śmierci (Bax, Bak, Bclxs, Bad, Bid, Bik, i Hrk). Członkowie tej dużej rodziny tworzą homodimery i heterodimery. Stosunek pomiędzy ilością antagonistów i agonistów decyduje o tym, jak komórka odpowie na sygnał indukujący apoptozę. Uważa się, że homodimery Bax/Bax są bezpośrednimi induktorami śmierci, a BCL-2/BCLxL, łącząc się z Bax, mogą blokować tworzenie homodimerów Bax/Bax – hamując w ten sposób apoptozę. Z kolei Bad i Bak, łącząc się z BCL2 i BCLxl, mogą ułatwiać apoptozę, wypierając te białka z połączenia z Bax. Białka BCL-2 tworzą *in vitro* kanały, powodując przepuszczalność błony mitochondrialnej dla białaczkowych aktywatorów apoptozy, takich jak cytochrom C czy czynnik aktywujący apoptozę AIF (*apoptosis inducing factor*), i uwolnienie ich do cytozolu, co aktywuje kaspazy będące końcowymi efektorami apoptozy. Zatem zwiększona ekspresja BCL-2 zmniejsza przepuszczalność błony mitochondrialnej i hamuje apoptozę. Mimo to BCL-2 BCL-xL są dość słabymi inhibitorami śmierci indukowanej przez Fas czy TNFR1, co wskazuje, że stymulacja Fas i TNFR1 może bezpośrednio indukować kaspazy, omijając etapy kontrolowane przez homologi BCL-2. Istnieje również mechanizm uruchomiany przez związanie cytokin z receptorem, co prowadzi do fosforylacji proapoptotycznych członków rodziny BCL-2 i zapobiega apoptozie. W ten sposób cytokiny pełniące funkcję czynników wzrostowych, takie jak IL-6, Il-1β, IL-10 czy TNF, hamują apoptozę nowotworowych plazmocytów i wspólnie z BCL-2 i BCLxL wpływają na proliferację i przeżycie komórek szpiczakowych. W badaniach własnych spostrzeżono, że nowotworowe plazmocyty $CD138^{+}$ pod wpływem talidomidu wykazują zmniejszoną ekspresję BCL-2 na komórkach szpiczaka, która regulowana jest przez VEGF, bFGF i IL-6, a więc cytokiny, które są kluczowe dla procesów angiogennych i namnażania komórek szpiczakowych [Dmoszyńska 2001, Dmoszyńska i wsp. 2002, Dmoszyńska 2004, Dmoszyńska i wsp. 2005].

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 199

W badaniach wykonywanych wspólnie z Brander Cancer Institute w Nowym Jorku wykazano, że talidomid wywołuje w jądrze komórkowym dwuniciowe pęknięcia DNA, które mogą prowadzić do aberracji chromosomów lub apoptozy. Pojawienie się tych pęknięć powoduje fosforylację histonu H2AX w pozycji ser 139. Fosforylową postać H2AX określa się jako lH2AX. Wykazano, że talidomid zwiększa ekspresję lH2AX i aktywność kaspazy 3, co świadczy o apoptozie białaczkowych limfocytów [Podhorecka 2009].

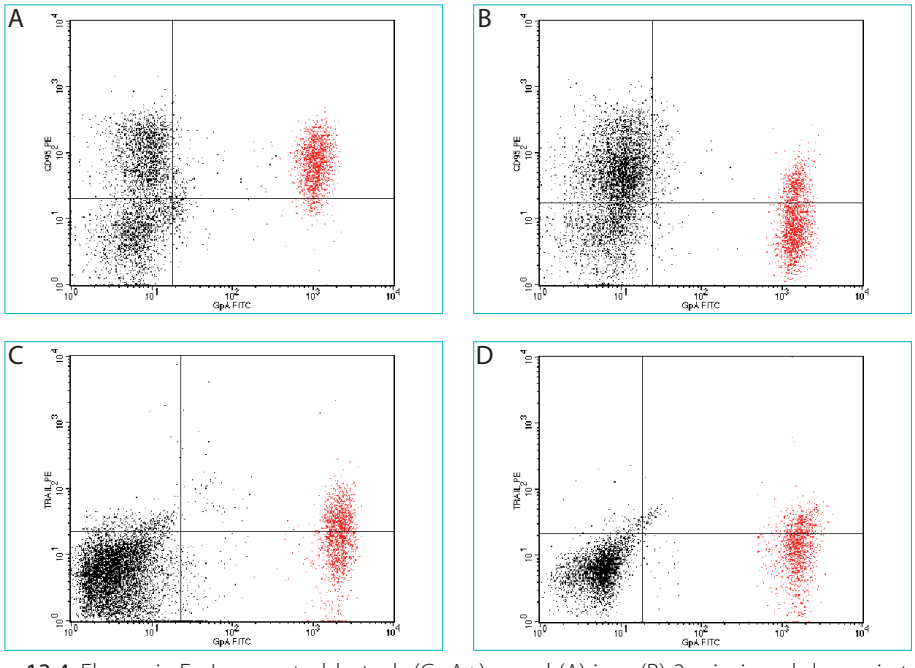
WPŁYW TALIDOMIDU NA ERYTROPOEZĘ

Jednym z najciekawszych spostrzeżeń dotyczących mechanizmu działania talidomidu była obserwacja dotycząca stymulacji erytropoezy przez talidomid [Grząśko i wsp. 2006]. W regulacji prawidłowej erytropoezy bardzo istotny jest udział białek z rodziny TNF. W indukowaniu apoptozy erytroblastów główną rolę odgrywa mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego między białkami rodziny TNF, takimi jak Fas, FasL, TRAIL, a receptorami TNF, $TRAILR_1$ i $TRAILR_2$. Wykazano, że talidomid zmniejsza ekspresję białek z rodziny TNF na erytroblastach, co może stanowić mechanizm pobudzania erytropoezy i zwiększania stężenia hemoglobiny przez ten lek. Co ciekawe, stymulujący efekt talidomidu na erytropoezę i zwiększenie stężenia hemoglobiny obserwowano zarówno u chorych odpowiadających na leczenie, jak i wśród tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi, co wskazuje, że mechanizm działania talidomidu nie jest związany z aktywnością przeciwszpiczakową leku. Na ryc. 13.4 i 13.5 przedstawiono wpływ talidomidu na białka i receptory rodziny TNF.

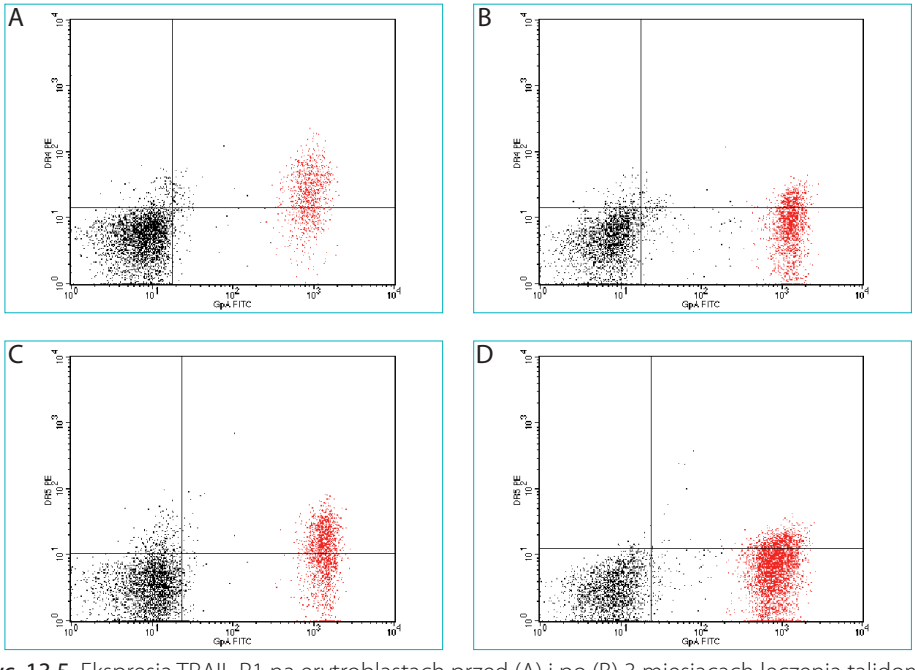
WYNIKI LECZENIA TALIDOMIDEM W MONOTERAPII

W roku 2004 opublikowano w „British Journal of Cancer" wyniki leczenia talidomidem grupy chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka [Hus i wsp. 2004]. Wśród 234 chorych odpowiedź na leczenie uzyskano u 129 (55,1%). Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 11,9 miesiąca. W tej grupie zidentyfikowano 64 chorych, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż 18 miesięcy. Analizując różne czynniki prognostyczne, wykazano, że najważniejszym czynnikiem predykcyjnym dobrej i długiej odpowiedzi było stężenie albumin przed rozpoczęciem leczenia talidomidem [Hus i wsp. 2004]. Czterdziestu chorym w wieku poniżej 65 lat, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (17 CR, 21 PR i 2 MR), zaproponowano konsolidację wysokodawkowym melfalanem wspomaganą PBSCT. Wśród tych chorych u 37 zmobilizowano wystarczającą liczbę komórek $CD34^+$ do przeszczepienia. U 27 z 37 chorych stwierdzono po transplantacji remisję całkowitą. Po ponaddwuletniej obserwacji od przeszczepienia 31 chorych żyło, a 24 nadal pozostawało w remisji całkowitej. Sześciu chorych zmarło z powodu progresji choroby. Te wyniki wykazały, że zastosowanie talidomidu w późnej fazie choroby pozwala uzyskać remisję i umożliwia zastosowanie wysokodawkowego melfalanu i PBSCT, co stwarza szansę na przedłużenie całkowitego czasu przeżycia [Dmoszyńska i wsp. 2000, Dmoszyńska i wsp. 2003].

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 200



Ryc. 13.4. Ekspresja FasL na erytroblastach (GpA+) przed (A) i po (B) 3 miesiącach leczenia talidomidem (90,5% *vs* 45,0%) oraz TRAIL na erytroblastach przed (C) i po (D) 3 miesiącach leczenia talidomidem (48,0% *vs* 31,2%)



Ryc. 13.5. Ekspresja TRAIL-R1 na erytroblastach przed (A) i po (B) 3 miesiącach leczenia talidomidem (71,1% *vs* 27,1%) oraz TRAIL-R2 na erytroblastach przed (C) i po (D) 3 miesiącach leczenia talidomidem (45,9% *vs* 25,6%)

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 201

LECZENIE SKOJARZONE

Określenie roli zaburzeń genetycznych i ich następstw zwróciło uwagę wielu badaczy m.in. na mutacje genu Ras, którą stwierdza się u 26% chorych i która zwiększa się aż do 46% w okresie progresji szpiczaka plazmocytowego. Potranslacyjna farnezylacja genu Ras jest najistotniejsza dla jego aktywności. Wydaje się więc, że zahamowanie farnezylacji może zapobiec aktywności Ras. Wśród leków znanych z hamowania farnezylacji są inhibitory prenylacji FTI-277 i GGTI-2166, a także znane od dawna inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), do których zalicza się lowastatyna (LOW). Lek ten, szeroko stosowany w leczeniu hipercholesterolemii, jest także w większych dawkach inhibitorem wzrostu komórki, hamując ją w fazie G_1/S. Wiadomo, że komórka nowotworowa do swojej aktywności życiowej wymaga znacznie więcej cholesterolu niż komórka zdrowa. To zwiększone zapotrzebowanie komórka nowotworowa realizuje, zwiększając aktywność reduktazy HMG-GA. Pierwsza praca dotycząca wpływu lowastatyny na linie komórkowe szpiczaka plazmocytowego ukazała się w roku 1994 i wykazała, że lek ten zwiększa wrażliwość komórek szpiczakowych na doksorubicynę w uprzednio opornej linii z dużą ekspresją glikoproteiny Pg 170 [Holmberg i wsp. 1994]. LOW wywołuje także apoptozę komórek szpiczakowych, jednak mechanizmy, jakie prowadzą do apoptozy wywołanej przez ten lek, są niejasne. Opisano, że LOW hamuje szlaki zarówno zależne od aktywacji Ras, jak i od niej niezależne.

W badaniach własnych analizowano wpływ talidomidu w skojarzeniu z lowastyną na apoptozę komórek szpiczakowych w warunkach siedemdziesięciodwugodzinnej hodowli komórkowej. Wyniki tych doświadczeń wykazały, że skojarzenie tych dwóch leków zwiększa znacząco odsetek komórek szpiczakowych w fazie apoptozy – w porównaniu z lekami stosowanymi oddzielnie [Dmoszyńska i wsp. 2006]. Następnie w badaniu klinicznym porównano stosowanie układu TLD (talidomid, lowastatyna, deksametazon) z wynikami uzyskanymi na skutek podania talidomidu skojarzonego tylko z deksametazonem u chorych z oporną/nawrotową postacią choroby. U 51 chorych, u których stosowano TLD, uzyskano odpowiedź całkowitą obserwowaną u 74% w porównaniu z 53% leczonych TD. Progresję choroby obserwowano u 20% leczonych TLD i u 37% leczonych TD.

Lowastatyna wywiera plejotropowe działanie na komórki szpiczaka. Lek ten, wpływając na adhezję komórkową, modyfikuje lekooporność zależną od molekuł adhezyjnych (CAM-DR, *cell adhesion mediated resistant myeloma cells*). Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za niwelowanie tego niekorzystnego zjawiska jest uwalnianie pod wpływem lowastatyny drugiego aktywatora kaspaz z mitochondriów (Smac/Diablo), aktywującego kaspazy 8, 9 i 3, co prowadzi do apoptozy komórek szpiczaka.

Przed kilku laty wprowadzono do leczenia skojarzonego układ CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon).

W tabeli 13.2 przedstawiono schemat leczenia CTD, a na ryc. 13.6 wyniki terapii u chorych z nowo rozpoznaną chorobą oraz u pacjentów z oporną/nawrotową postacią szpiczaka.

U chorych z nowo rozpoznaną chorobą obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, wynoszący 84,6%, a w grupie z oporną/nawrotową postacią uzyskano odpowiedź u 63,6%.

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 202

Typ odpowiedzi	TLD (n = 51)	TD (n = 49)
Całkowita remisja (CR)	4 (8%)	2 (4%)
Częściowa remisja (PR)	30 (58%)	20 (41%)
Minimalna odpowiedź (MR)	4 (8%)	4 (8%)
Stabilizacja choroby (SD)	3 (6%)	5 (10%)
Progresja choroby (PD)	10 (20%)	18 (37%)

Tab. 13.1. Odpowiedź na leczenie schematem TLD *vs* TD u chorych z oporną postacią szpiczaka

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m^2/cykl lub 625 mg/m^2/cykl	*i.v.* *p.o.*	1 1–4	cykle podawane co 3 tyg.
Talidomid	100 mg/d	*p.o.*	*à la longue*	
Deksametazon	20 mg/d	*i.v.*	1–4 8–11*	

* Tylko w pierwszym cyklu, w kolejnych cyklach deksametazon tylko w dniach 1–4

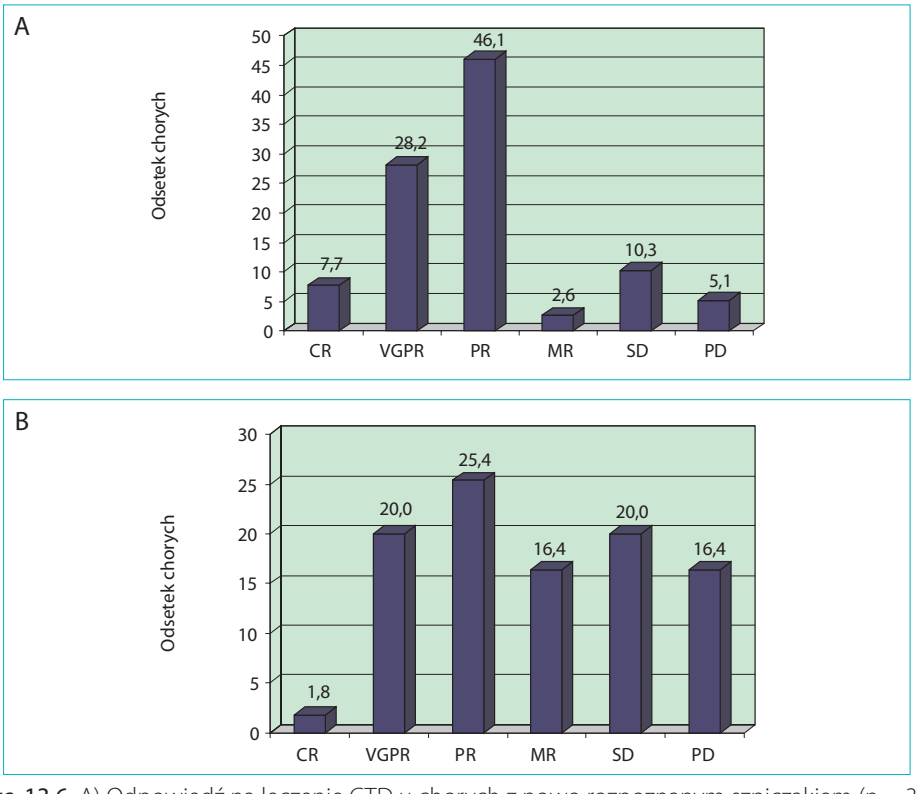
Tab. 13.2. Schemat indukujący remisję CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon)

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Leczenie talidomidem jest związane z wieloma objawami niepożądanymi, które zestawiono w tabelach 13.3 i 13.4.

W części przypadków objawy te można opanować i nie prowadzą one do zaprzestania leczenia. Problem objawów niepożądanych znacznie się zmniejszył, odkąd stosuje się małe dawki talidomidu, od 50 do 200 mg/24 h. Do najpoważniejszych objawów niepożądanych należą powikłania zakrzepowe i neurologiczne. W celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym stosowane są heparyny drobnocząsteczkowe, doustnie antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy. Z naszych doświadczeń wynika, że zastosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego 75–100 mg/24 h jest skutecznym postępowaniem przeciwzakrzepowym, co można tłumaczyć hamowaniem aktywacji płytek indukowanej przez talidomid [Dunkley i Gaundry 2007].

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 203



Ryc. 13.6. A) Odpowiedź na leczenie CTD u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem (n = 39) B) Odpowiedź na leczenie CTD u chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka (n = 55)

- zaparcia 77%
- senność 67%
- sedacja 64%
- polineuropatia obwodowa 59%
- osłabienie 57%
- zawroty głowy 46%
- bóle głowy 9%
- powikłania zakrzepowe 4%
- nudności 5%
- alergia 4%
- wymioty 4%
- gorączka 4%
- obrzęki obwodowe 1%

Tab. 13.3. Objawy niepożądane terapii talidomidem w obserwacji własnej

- objawy alergiczne pod postacią owrzodzeń skórnych (2)
- objawy niedokrwienia CUN (1)
- niewydolność krążenia (2)
- zawał serca (1)
- wysoka gorączka (1)

w nawiasach podano liczbę chorych

Tab. 13.4. Objawy, które zmusiły do odstawienia leku w grupie 234 chorych leczonych TAL; CUN – centralny układ nerwowy

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 204

PODSUMOWANIE

Talidomid był pierwszym wprowadzonym do terapii szpiczaka plazmocytowego lekiem immunomodulującym, który dokonał przełomu w leczeniu tej choroby. Lek ten okazał się skuteczny zarówno w leczeniu pierwszoliniowym, jak i u chorych z oporną/nawrotową postacią choroby. Skojarzenie talidomidu z deksametazonem, cyklofosfamidem czy melfalanem daje bardzo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie. U chorych w starszym wieku, poddanych wcześniej wielu cyklom chemioterapii z hipoplastycznym szpikiem, skojarzenie talidomidu z lowastatyną bądź/i resweratrolem pozwala u znacznej części chorych uzyskać remisję bądź stabilizację choroby i przedłużenie życia. Talidomid w dawce 100 mg/24 h jest dobrze tolerowanym lekiem doustnym, dlatego jest stosowany w trybie ambulatoryjnym, co z punktu widzenia pacjenta jest niezwykle korzystne. Z uwagi na różne objawy niepożądane leczenie to powinno być prowadzone i nadzorowane przez lekarza hematologa.

Piśmiennictwo

Dmoszyńska A., Roliński J., Bojarska-Junak A. i wsp. *Expression of activation markers on T lymphocytes during thalidomide therapy In multiple myeloma patients*. Annales UMCS 1999; 54: 156.

Dmoszyńska A. *Talidomid – nowe możliwości leczenia szpiczaka plazmocytowego*. Acta Haemat Pol 2000; 31: 5–9.

Dmoszyńska A. *Talidomid – nowe oblicze starego leku*. Postępy Nauk Medycznych 2000; 13: 44–46.

Dmoszyńska A., Soroka-Wojtaszko M., Hus M. i wsp. *The results of thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients – own experiences*. Annales Med D UMCS 2000; 55: 105–114.

Dmoszyńska A., Hus. M, Legieć W. i wsp. *Delayed stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma using thalidomide as a preparative regimen*. Blood 2000; 96: 3686a.

Dmoszyńska A. *Rola talidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytowego*. Acta Haemat Pol 2001; 56–59.

Dmoszyńska A., Podhorecka M., Khmaj A. i wsp. *Expression apoptosis regulating factors BCL-2 and Fas antigens on malignant and normal plasma cells*. Hematology 2001; 6: 255–260.

Dmoszyńska A., Roliński J., Bojarska-Junak A. i wsp. *Influence of thalidomide on BCL-2 expresion and proangiogenic cytokine level in short term culture of peripheral blood and bone marrow cells of multiple myeloma patients*. Pol J Pharmacol 2001; 53: 709–713.

Dmoszyńska A., Bojarska-Junak A., Domański D. i wsp. *Producion of Proangiogenic Cytokines During Thalidomide Treatment of Multiple Myeloma*. Leukemia and Lymphoma 2002; 43: 401–406.

Dmoszyńska A. *Antitumour effects of lovastatin in multiple myeloma*. Acta Haemat Pol 2003; 34: 99–103.

Dmoszyńska A., Hus M., Jawniak D. i wsp. *Late transplation in talidomide treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma – preliminary raport*. Acta Haemat Pol 2003; 34: 290–294.

Dmoszyńska A., Hus M., Soroka-Wojtaszko M. i wsp. *Multicenter clinical study of thalidomide efficacy. In patients with refractory and relapsed multiple myeloma*. Acta Haemat Pol 2003; 34: 138–139.

Dmoszyńska A., Podhorecka M., Roliński J. i wsp. *Influence of lovastatin on BCL -2 and BAX expression by plasma cells and T lymphocytes In short – term cultures of multiple myeloma bone marrow mononuclear cells*. Pol J Pharmacol 2004; 56: 485–489.

Dmoszyńska A., Hus M., Grząśko N. i wsp. *Salvage theraphy with thalidomide in refactory and relapsed multiple myeloma patients prior to peripheral stem cells transplantation.* Acta Haemat Pol 2005; 165–170.

Dmoszyńska A., Kowal M., Podhorecka M. i wsp. *Skuteczność i toksyczność talidomidu skojarzonego z fludarabiną u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową B-komórkową – doniesienia wstępne*. Acta Haematol Pol 2005; 36: 65–70.

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 205

Dmoszyńska A., Podhorecka M., Mańko J. i wsp. *The influence of thalidomide therapy on cytokine secretion immunophenotype, BCL-2 expression and microvessel density in patients with resistant and relapsed multiple myeloma*. Neoplasma 2005; 52: 175–181.

Dmoszyńska A., Podhorecka M., Klimek P. i wsp. *Lovastatin and thalidomide have a combined effect on the rate of multiple myeloma cell apoptosis in short term cell cultures*. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 325–329.

Dmoszyńska A., Giannopoulos K. *The role of thalidomide and other immunomodulatory drugs in multiple myeloma therapy*. Acta Haemat Pol 2008; 39: 139–144.

Domański D. *Wpływ talidomidu na układ odpornościowy i angiogenezę u chorych na szpiczaka plazmocytowego*. Rozprawa doktorska. Lublin 2002.

Dunkley S., Gaundry L. *Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirion*. J Thromb Haemost 2007; 5: 1323–1325.

Folkman J. *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Eng J Med 1971; 385: 1182–1186.

Giannopoulos K., Hus I. *Układ odpornościowy*. W: *Szpiczak mnogi*, pod red. A. Dmoszyńskiej. wyd Anmedia, Warszawa 2009; 117–131.

Giannopoulos K., Dmoszyńska A., Kowal M. i wsp. *Thalidomide exerts distinic molecular antileukemic effects and combined thalidomide/fludarabine therapy is clinically effective in high-risk chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia 2009; 1–8.

Grząśko N., Dmoszyńska A., Hus M. i wsp. *Stimulation of erythropoiesis by thalidomide in multiple myeloma patients, its influence on FasL, TRAIL and their receptors on erythoblasts*. Haematologica 2006; 91: 386––389.

Grząśko N., Dmoszyńska A., Krawczyk S. *Evaluation of blood morphology in patients with refractory multiple myeloma treated with thalidomide*. Pol Arch Med Wewn 2001; 106: 573–579.

Holmberg M., Sandberg C., Nygren P. i wsp. *Effects of lovastatin on a human myeloma cell line increased sensitivity of a multidrug-resistant subline that expresses the 170 kDa, 5-glycopritein*. Anticancer Drugs 1994; 5: 598–600.

Hus I., Dmoszyńska A., Mańko J. i wsp. *An evaluation of factors predicing long-term response to thalidomide In 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma*. Brit J Cancer 2004; 91: 1873–1879.

Hus M., Dmoszyńska A., Kocki J. i wsp. *Long term thalidomide therapy resulted In Lack of mdr1gene expression in a patient with primary resistant multiple myeloma*. Leukemia 2005; 19: 1497–1499.

Hus M., Dmoszyńska A., Soroka-Wojtaszko M. i wsp. *Monoterapia talidomidem chorych z oporną lub nawrotową postacią szpiczaka plazmocytowego*. Acta Haemat Pol 2000; 31: 407–414.

Hus M., Dmoszyńska A., Soroka-Wojtaszko M. i wsp. *Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients*. Acta Haemat Pol 2001; 86: 404–408.

Hus M., Dmoszyńska A., Wojtaszko M., Szerej A. *Skuteczna terapia talidomidem chorego z pierwotnie opornym na chemioterapię szpiczakiem plazmocytowym*. Acta Haemat Pol 2000; 187–192.

Hus M., Dmoszyńska A. *Talidomid – raz jeszcze. Nowe zastosowanie kliniczne*. Annales UMCS 1999; 54: 119–126.

Hus M., Grząśko N., Jawniak D. i wsp. *Lovastatin as salvage immunomodulatory therapy in patients with refractory and relapsed multiple myeloma*. Blood 2005; 106: 449a [abstract 1567].

Hus M., Szostek M., Grząśko N. i wsp. *Efective Therapy with Thalidomide/Lovastin in a Patient with Primary Plasma Cell Leukemia*. Leukemia 2007; 1: 195–197.

Mańko J., Dmoszyńska A., Hus I. i wsp. *Controversy concerning secrection of proangiogenic cytokines in multiple myeloma during thalidomide treatment*. Acta Haemat Pol 2003; 34: 231–239.

Mańko J., Dmoszyńska A., Hus I. i wsp. *Influence of thalidomide on bone marrow microvesseel density in multiple myeloma patients*. Acta Haemat Pol 2003; 34: 223–230.

Mańko J., Dmoszyńska A., Hus I. i wsp. *Wpływ działania talidomidu na gęstość naczyń krwionośnych w szpiku kostnym chorych na szpiczaka plazmocytowego*. Rep Pract Oncol Radioth 2003; 8: 312–313.

Mańko J., Hus I., Skomra D. i wsp. *Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma*. Pol J Env Stud 2005; 14: 286–289.

Marriott J.B., Muller G.W., Dalgleish A.G. *Thalidomide as an emeriging immunotherapeutic agent*. Immunol. Today 1999; 20: 538–540.

Mc Bride W.G. *Thalidomide and congenital abnormalities* (letter). Lancet 1961; 2: 1358.

r13_:Layout 1 2010-07-12 11:17 Strona 206

Podhorecka M., Halicka H.D., Klimek P., Kowal M., Dmoszyńska A., *Thalidomide induces phosphorylation H2AX and increases rate of apoptosis caused by fludarabine in malignant lymphocytes of chronic leukemia in short-term cell cultures*. Leuk Res 2009; 33: 997–1000.

Raje N., Anderson K.C., *Thalidomide – a revival story*. N Eng J Med 1999; 341: 1606–1608.

Sheskin J., *Thalidomide in the treatment of lepra reactions*. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 303–306.

Singhal S., Mehta J., Desikan R. i wsp. *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 1999; 341: 1565–1571.

Trześniewska W., Giannopoulos K., Dmoszyńska A. *The estimation of subpopulation of peripheral blood dendritic cells and T-regulatory cells in patients with multiple myeloma a pilot study*. Acta Haemat Pol 2007; 38: 61–68.

Van de Donk N.W.C.J., Kamphuis M.M.J., Lohorst H.M. i wsp. *The cholesterol lowering drug lovastatin induces cell death in myeloma plasma cells*. Leukemia 2002; 16: 1362–1371.

Walter-Croneck A., Dmoszyńska A., Piszcz J. i wsp. *Efficacy and safety of CTD (cyclophosphemide/talidomide/dexamethasone regimen in patients with multiple myeloma a preliminary report of Polish Myeloma Grup*. Acta Haemat 2007; 38: 149.

Wasiak M., Wdowiak P., Tabarkiewicz J. i wsp. *Influence of immunomodulatory drugs on dendritic cells generated from patients with chronic lymphocytic leukemia*. Acta Haemat Pol 2008; 39: 361–369.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 207

14

Jerzy Hołowiecki, Beata Stella-Hołowiecka

Rola transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego

Hematopoetic cell transplantation in multiple myeloma

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 208

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy stanowi niejednorodną grupę o różnych: charakterystyce molekularnej, klinicznej, rokowaniu i odpowiedzi na leczenie. Wspólnymi cechami są nieuleczalność konwencjonalnymi metodami (mediana przeżycia 3–5 lat), zależna od wielkości dawki wrażliwość na chemioterapię oraz na mechanizm GVL, co uzasadnia stosowanie leczenia opartego na auto- lub alotransplantacji szpiku. Wyniki licznych badań potwierdzają użyteczność tych metod, są jednak niejednoznaczne, a ich interpretacja i znaczenie ulegają szybkiej dezaktualizacji w miarę wprowadzania nowych leków oraz postępu w transplantologii. W przedstawionym rozdziale omówiono je systematycznie, próbując odpowiedzieć na dwa pytania: 1) Czy wobec pojawienia się kilku nowych leków uzasadnione jest stosowanie leczenia wysokodawkowego z autotransplantacją? (odpowiedź: tak, bo łącząc te metody, uzyskuje się coraz lepsze wyniki). 2) Czy i jak można zwiększyć bezpieczne stosowanie alotransplantacji, jedynej metody mogącej dać wyleczenie? (odpowiedź: przygotować nowymi lekami i po uzyskaniu dobrej remisji zastosować aloprzeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem; opcjonalnie tandem: Auto + Alo).

Słowa kluczowe: transplantacja komórek krwiotwórczych, autotransplantacja, alotransplantacja, szpiczak plazmocytowy.

Abstract

Multiple myeloma is a heterogenous disease with different molecular, and clinical characteristics and diverse response to treatment. Among common features incurability with conventional treatment (median OS 3–5 y), dose dependent response to chemotherapy and sensitivity to GVL are important features justifying the use of both auto- and allo-HSCT. The results of continuously carried out trials confirm the usefulness of these approaches, but the results are controversial and are loosing their significance due to introduction of new drugs and improved methods of transplantation. In this chapter a systematic review of these trials is presented and two general questions are discussed. 1) Is the high dose treatment supported with HSCT still useful in the era of new effective drugs? 2) How to improve safety of alloHSCT – the only method with curative potential? In brief the answer to the first question is yes, because there is a rather „additive" effect of the new drugs and AHSCT. Concerning the second question the ansver is: obtain a remission using new drugs, and perform allotransplantation after reduced intensity conditioning RICalloHSCT; an alternative option is a tandem autoHSCT + RICalloHSCT.

Key words: haematopoetic stem cell transplantation, autotransplantation, allotransplantation, multiple myeloma.

Szpiczak plazmocytowy (MM) należy do najczęściej występujących nowotworów hematologicznych. Zachorowalność rzędu 4,3/100 tys./rok [Kyle 2004] lokuje go na drugim miejscu po chłoniakach złośliwych i rośnie z wiekiem. Można więc spodziewać się dalszego wzrostu zachorowalności, w miarę jak wydłuża się przeciętny czas życia w populacji. Ze współczesnych statystyk wynika, że mniej więcej połowa rozpoznań następuje w wieku do 65 lat, rośnie też liczba pacjentów w grupie poniżej 40 lat. Jest więc oczywiste, że coraz więcej chorych na MM oczekiwać będzie leczenia dającego realną szansę na wyleczenie, a nie tylko złagodzenia objawów choroby.

Obraz kliniczny MM jest bardzo zróżnicowany, co zależy zarówno od odmiennych cech biologiczno-molekularnych samej choroby, jak i od indywidualnych cech chorego. Wykazano zarówno zróżnicowanie zmian genetycznych, epigenetycznych, jak i rozmaite interakcje pomiędzy komórkami szpiczaka a zrębem szpiku, komórkami endotelium, osteoklastami i osteoblastami. Mimo tej heterogenności w większości przypadków szpiczak plazmocytowy jest podatny na leczenie środkami alkilującymi, antracyklinami, steroidami i różnymi nowymi lekami, co umożliwia uzyskiwanie remisji i wydłużenie życia. Trzeba jednak zaznaczyć, że jak dotąd wszystkie nowo wprowadzane i coraz kosztowniejsze leki, stosowane w różnych kombinacjach, nie dają trwałego efektu leczniczego. U większości chorych osiąga się obecnie wyraźne zredukowanie masy nowotworu leczeniem pierwszoliniowym, a przy użyciu nowych leków stopniowo rośnie efektywność terapii w przypadkach oporności na leczenie lub w razie nawrotu choroby. Trudno jednak nie zauważyć, że w przypadku szpiczaka plazmocytowego sposób oceny odpowiedzi na leczenie jest wyjątkowo niejednoznaczny. Wprowadzono szereg dodatkowych pojęć oceny stopnia remisji, co utrudnia jasne porównanie wartości różnych sposobów leczenia. Nie zmienia to jednak faktu, iż po okresowej remisji choroba nawraca, a mediana czasu przeżycia jest oceniana na 3–5 lat [Kyle 2004]. Wynika z tego konieczność poszukiwania nowych rozwiązań. W ostatnich dwóch dekadach były one ukierunkowane nie tylko na poszukiwanie nowych leków, ale i na wprowadzanie różnych modyfikacji leczenia wysokodawkowego w połączeniu z transplantacją komórek krwiotwórczych autologicznych lub alogenicznych oraz na opracowanie strategii leczenia dostosowanego do stopnia ryzyka. Z praktycznego punktu widzenia istotna wydaje się próba odpowiedzi na następujące pytania:

- Czy wobec wprowadzenia nowych grup leków uzasadnione jest stosowanie wysokodawkowego leczenia wspomaganego autotransplantacją komórek krwiotwórczych (AHSCT) w MM?
- Jak można zwiększyć bezpieczne zastosowanie leczenia alogeniczną transplantacją szpiku, dającą obecnie jedyną szansę na wyleczenie?

Przed przeanalizowaniem obu tych problemów potrzebne jest przypomnienie zasad stosowania leczenia opartego na przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoetic stem cell transplantation*) oraz głównych jego odmian.

Uwzględniając cechy biologiczne, wyróżnia się przeszczepienia komórek autologicznych (własnych) i alogenicznych, pochodzących od rodzeństwa lub osób niespokrewnionych. Przeszczepienie od jednojajowego bliźniaka nazywa się przeszczepieniem

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 210

komórek syngenicznych. Ze względu na pochodzenie komórek krwiotwórczych procedury dzieli się na przeszczepy komórek pobranych ze szpiku (BMT, *bone marrow transplantation*) i uzyskanych z krwi obwodowej za pomocą separatorów (PBSCT, *peripheral blood stem cell transplantation*).

PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH – AHSCT

Leczenie z użyciem AHSCT ma na celu umożliwienie bezpiecznego podania wysokich dawek chemio-radioterapii, zwiększających szansę na wyleczenie (ryc. 14.1). Polega na zastosowaniu wysokodawkowego leczenia o sile powodującej zniszczenie szpiku (mieloablacja), a następnie podaniu własnych komórek krwiotwórczych umożliwiających szybką regenerację układu krwiotwórczego. Komórki do autoprzeszczepu muszą być pobrane od pacjenta z wyprzedzeniem, w okresie, w którym uzyskano możliwie najlepszy stan remisji. Najczęściej stosowaną odmianą autotransplantacji jest obecnie autoprzeszczep komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej drogą aferezy – APBSCT [Apperley 2008].

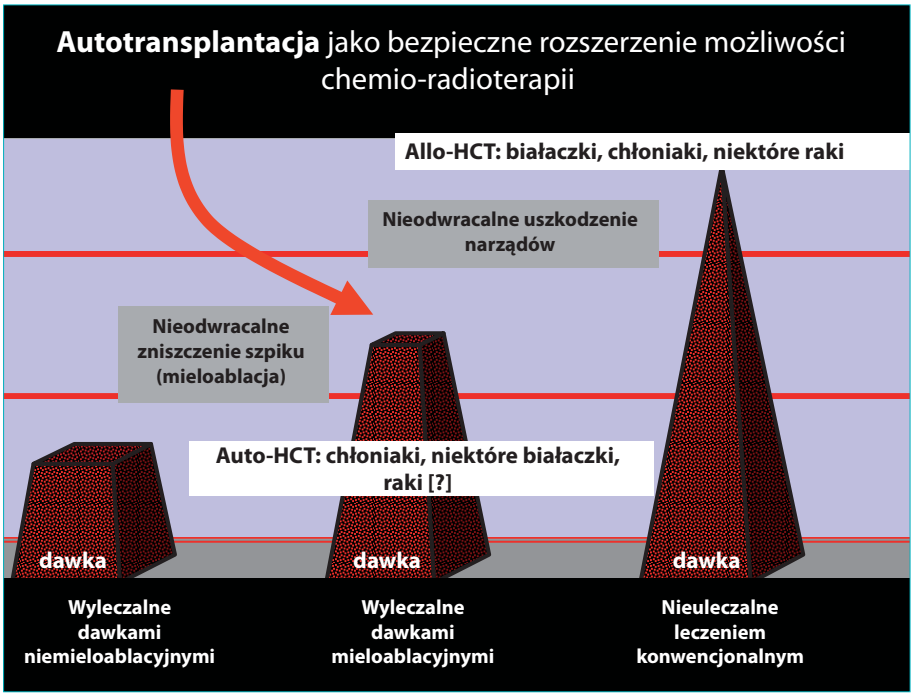
U chorych z nowotworami procedurę aferezy przeprowadza się po uprzednim sekwencyjnym zastosowaniu krótkiej chemioterapii, z następczym podaniem leków mobilizujących komórki krwiotwórcze ze szpiku do krwi obwodowej (G-CSF, ostatnio stosowane są też leki blokujące wiązanie komórek ze zrębem szpiku, CXCR4-SDF1; Mozobil). Proces separowania przeprowadzany jest przy użyciu separatorów komórkowych, a cała procedura jest przedmiotem badań i uaktualnianych rekomendacji metodycznych (Giralt i wsp. 2008).

Leczenie z użyciem autotransplantacji opiera się na następujących założeniach:

- nowotwór musi być wrażliwy na leczenie i wykazywać odpowiedź zależną od wielkości dawki (tzw. dawkozależność);
- autoprzeszczep komórek krwiotwórczych powinien zapewnić szybką odnowę układu krwiotwórczego, dzięki czemu możliwe jest bezpieczne przeprowadzenie leczenia;
- przeszczepione komórki nie powinny być zanieczyszczone komórkami nowotworu.

Podstawową zasadą wykonania AHSCT jest doprowadzenie chorego przed pobraniem jego własnych komórek krwiotwórczych do stanu, w którym masa resztkowa nowotworu jest możliwie najniższa. Stan całkowitej remisji (CR) ocenia się na podstawie parametrów klinicznych, a jeszcze dokładniejsze określenie można uzyskać, wykonując pomiar minimalnej choroby resztkowej (MRD) przy użyciu cytometrii przepływowej lub też badaniem molekularnym (ilościowe badanie PCR). Pobieranie komórek bez określenia jakości remisji lub też w tzw. stanie dobrej częściowej remisji z góry obniża szansę na powodzenie leczenia autotransplantacją i powinno być określane np. jako „sekwencyjna chemioterapia wspomagana podaniem komórek krwiotwórczych". Komórki krwiotwórcze potrzebne do wykonania przeszczepu pobiera się z krwi obwodowej [Giralt i wsp. 2008], w niektórych sytuacjach ze szpiku. Przy leczeniu MM zalecane jest w miarę możliwości wyizolowanie z krwi możliwie jak największej liczby komórek krwiotwórczych, wystarczających na dwa zabiegi autotransplantacji [Anderson 2009]. Materiał zawierający komórki krwiotwórcze przenosi się w zapewniającym jałowość

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 211



Ryc. 14.1. Autotransplantacja jako bezpieczne rozszerzenie możliwości chemio-radioterapii

systemie zamkniętym do specjalnych worków, poddaje kontrolowanemu procesowi zamrożenia i przechowuje w temperaturze rzędu –196°C (krioprezerwacja).

Chory w optymalnym czasie otrzymuje silne leczenie przygotowujące do przeszczepienia (kondycjonujące), które jest w stanie zniszczyć resztkową masę nowotworu. Po zakończeniu tego leczenia wykonuje się retransplantację uprzednio rozmrożonych komórek krwiotwórczych, podając je przez cewnik centralny do żyły próżnej górnej. Dla zapewnienia ochrony przed infekcją zabieg powinien być wykonywany w specjalnych salach do transplantacji, wyposażonych w urządzenia do oczyszczania powietrza oraz w śluzę umożliwiającą przygotowanie się personelu do wejścia, tzn. po odkażeniu rąk, nałożeniu maseczek chirurgicznych, jałowych fartuchów i obuwia. Przez okres aplazji konieczny jest staranny nadzór z udziałem wykwalifikowanego personelu oraz dostosowanym do sytuacji leczeniem wspomagającym. Szybkość odnowy hematopoezy zależy od wielu czynników – zwykle następuje po okresie 14–30 dni. Do najważniejszych czynników opóźniających regenerację należą: liczne wcześniej zastosowane cykle chemio-radioterapii oraz niska liczba przeszczepionych komórek krwiotwórczych. Śmiertelność związana z procedurą nie przekracza 3,5%.

Wadą AHSCT jest potencjalna możliwość ponownego wszczepienia komórek nowotworu. Jeśli jednak założy się, że do transplantacji używa się zaledwie około 1% ogólnej masy szpiku, prawdopodobieństwo nawrotu obniżone zostaje stukrotnie, czyli o dwa logarytmy dziesiętne. Leczenie kondycjonujące pomimo wysokich dawek może nie być w stanie zniszczyć komórek wykazujących większą oporność lub też zlokalizowanych w strefach trudniej dostępnych dla cytostatyków. Liczba pozostałych komórek, tworzących tzw. chorobę resztkową – MRD, może więc być czasem tak duża, że jej re-

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 212

dukcja o dwa logarytmy będzie niewystarczająca dla uzyskania trwałego efektu. W związku z tym badane są różne programy leczenia oparte na stale ulepszanych sposobach indukcji remisji, konsolidacji i kondycjonowania przy wykorzystaniu nowych cytostatyków, napromieniania, przeciwciał monoklonalnych, leków działających na produkty onkogenów itp. Określa się to mianem oczyszczania z komórek nowotworowych *in vivo* (tzw. *purging in vivo*). Badane były też możliwości oczyszczania z komórek nowotworowych materiału uprzednio pobranego ze szpiku lub z krwi obwodowej (tzw. *purging in vitro*), które jak dotąd nie znalazły zastosowania w praktyce klinicznej.

AUTOTRANSPLANTACJA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH – AHSCT W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

W chorobach, w których są trudności ze spełnieniem wymogu, jakim jest uzyskanie całkowitej remisji choroby przed pobraniem komórek do przeszczepu, zaczęto stosować sekwencyjnie powtarzane zabiegi wysokodawkowego leczenia, wspomagane autotransplantacją komórek krwiotwórczych. Już na początku lat 90. XX wieku takie leczenie zastosowano w opornych postaciach choroby Hodgkina [Gianni 1991], w której prawdopodobieństwo obecności komórek nowotworowych we krwi jest z zasady małe. Ten sposób postępowania znalazł również zastosowanie w MM, i to z dwóch powodów: po pierwsze, w szpiczaku plazmocytowym częstość CR jest niska [Attal i wsp. 2007], po drugie, AHSCT jest często stosowana po określonej liczbie leczeń indukujących, a nie w zależności od uzyskania całkowitej remisji. Pacjenci w chwili pobrania komórek do przeszczepienia mogą więc często nie mieć całkowitej remisji. AHSCT staje się w takiej sytuacji formą leczenia konsolidującego, a nawet indukująco-konsolidującego, po którym może wzrastać odsetek chorych z całkowitą remisją. Takie podejście do sprawy powoduje, że ocena skuteczności AHSCT staje się jeszcze trudniejsza, gdyż zróżnicowanie grup chorych poddawanych zabiegowi wzrasta wskutek różnej jakości remisji. To może być jedną z przyczyn kontrowersyjnych wyników badań oceniających AHSCT. Przy takiej strategii logicznie uzasadnione jest stosowanie zabiegów powtarzanych sekwencyjnie dwukrotnie (tandem) lub trzykrotnie. Celem jest wtedy stopniowe obniżanie resztkowej choroby z intencją wyleczenia. Wartość takiej koncepcji leczenia wymaga jednak potwierdzenia w oparciu o trudne do zorganizowania prospektywne badania kliniczne.

TRUDNOŚCI Z WYBOREM WCZESNEGO KRYTERIUM SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Wygodnym wczesnym kryterium skuteczności leczenia korelującym z długością przeżycia i/lub czasem przeżycia wolnego od choroby jest uzyskanie całkowitej remisji, co jest ogólnie przyjęte w ostrych białaczkach. W szpiczaku plazmocytowym taka za-

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 213

leżność jest również znajdywana, przynajmniej w grupie młodszych pacjentów [Lahuerta i wsp. 2008], jednak sprawa jest tu zdecydowanie bardziej złożona. Wynika to z co najmniej dwóch powodów: 1) w MM choroba jest nierównomiernie rozmieszczona w szpiku, więc oceny są obarczone przypadkowością; 2) sposób oceny remisji nie jest w MM jednoznacznie ustalony i jest przedmiotem dyskusji. Definicja CR oparta na nieobecności białka monoklonalnego w badaniu metodą immunofiksacji i odsetku plazmocytów w szpiku do 5% jest praktyczna, ale niedoskonała. Ulepszeniem jest definicja ścisłej całkowitej remisji (*stringent* CR) opartej na normalizacji stosunku wolnych lekkich łańcuchów [Dispenzieri i wsp. 2008] oraz immunohistochemicznym badaniu obecności monoklonalnych plazmocytów. To rozwiązanie jest jednak trudniej dostępne. Ostatnio więcej uwagi poświęca się badaniu jakości CR opartym na obecności resztkowej choroby mierzonej przy użyciu wieloparametrycznej cytometrii przepływowej [Paiva 2008] oraz metody PCR. W przypadkach lokalizacji pozaszpikowej konieczne jest dodatkowe zastosowanie połączonych z oceną czynnościową metod obrazowania, takich jak RM i PET/TK [San Miguel i Mateos 2009].

AKTUALNIE UZNANE WSKAZANIA DO AHSCT W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

- Leczenie wysokodawkowe z autotransplantacją komórek krwiotwórczych AHSCT jest obecnie uznane za standardowe leczenie u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, w dobrym stanie klinicznym i w wieku < 65 lat (poziom dowodu II, stopień rekomendacji B według ASCO) [Anderson i wsp. 2009, Apperley wsp. 2008, Harousseau i wsp. 2008]. Znajduje to potwierdzenie w tym, że chorzy na MM stanowią największą grupę wśród pacjentów leczonych AHSCT i zgłaszanych do rejestrów w Europie i Ameryce Północnej (42% wszystkich AHSCT w 2005). Zaleca się kondycjonowanie przy użyciu melfalanu w dawce 200 mg/m^2 we wlewie dożylnym (II, B) i przeszczepienie komórek izolowanych z krwi obwodowej (III, B) [Harousseau i wsp. 2008]. Z obawy o uszkodzenie komórek krwiotwórczych zaleca się, aby już po rozpoznaniu kwalifikować wstępnie chorych do grupy z potencjalną możliwością zastosowania AHSCT jako leczenia pierwszej linii. U chorych tych należy stosować leczenie indukujące remisję bez leków alkilujących i pozwalające na jak najszybsze jej uzyskanie. W miejsce VAD celowe jest stosowanie kombinacji deksametazonu z talidomidem lub nowszymi lekami – lenalidomidem albo bortezomibem (według NCCN rekomendacje kategorii II, B) [Anderson i wsp. 2009, Harousseau 2008].
- Zastosowanie AHSCT jest również zalecane u chorych z nawrotami MM, u których nie ma możliwości zastosowania transplantacji alogenicznej.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 214

UZASADNIENIE DLA STOSOWANIA AHSCT W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Szpiczak plazmocytowy (MM) należy do chorób, w których w trakcie leczenia cytostatykami obserwuje się tzw. dawkozależność, tzn. eskalacja dawki leków powoduje znamiennie lepszą odpowiedź, połączoną z coraz większą eliminacją resztkowej choroby nowotworowej (MRD). Ta cecha jest obserwowana zarówno przy rozpoznaniu, jak i w nawrotach, i dlatego MM jest chorobą, w której leczenie wysokodawkowe wspomagane AHSCT wykazuje skuteczność.

AHSCT umożliwia zastosowanie dużych dawek leczniczych, takich, przy których wprawdzie zostanie nieodwracalnie zniszczony cały układ krwiotwórczy chorego, ale równocześnie nastąpi bliska doszczętności eliminacja choroby. Dawki te nie mogą, niestety, przekroczyć wartości, przy których nastąpiłoby zniszczenie innych ważnych narządów (ryc. 14.1). Dlatego w nowotworach wykazujących dawkozależną odpowiedź na leczenie AHSCT może dać długotrwały okres wolny od choroby lub nawet trwałe wyleczenie. Do grupy tej należą niektóre przypadki chłoniaków i białaczek; realne korzyści uzyskuje się w MM, niezadowalające są natomiast wyniki w przewlekłej białaczce limfocytowej, a także w większości nowotworów litych.

W szpiczaku plazmocytowym częstość CR po leczeniu indukującym jest bardzo mała i to nie tylko po zestawie VAD (4–24%), ale i po leczeniach kombinacjami deksametazonu z lenalidomidem (CR + „prawie CR" = 34%) i bortezomibem (CR 21–42%) [Attal i wsp. 2007]. Wynikają z tego następujące cechy odróżniające AHSCT w szpiczaku od innych zastosowań:

- pobranie komórek do przeszczepu i zabieg wykonywane są w praktyce przeważnie u chorych bez pełnej CR;
- zwiększa to niejednorodność leczonych pacjentów i utrudnia ocenę wyników badań klinicznych;
- po AHSCT zwiększa się zwykle odsetek chorych z CR;
- logiczną konsekwencją takiej sytuacji jest koncepcja sekwencyjnego powtarzania AHSCT (np. tandem).

Spośród praktycznie ważnych i łatwo dostępnych wskaźników prognostycznych wpływających niekorzystnie na wynik AHSCT należy wymienić podwyższony poziom β_2-mikroglobuliny przed zabiegiem [Stella-Hołowiecka i wsp. 2007].

UDOKUMENTOWANE KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA AHSCT W PORÓWNANIU Z LECZENIEM KONWENCJONALNYM

Już w roku 1996 opublikowane zostały wyniki randomizowanego badania prospektywnego grupy francuskiej IFM [Attal i wsp. 1996], które wykazało znamiennie korzystniejsze wyniki AHSCT w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym – włącznie

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 215

z wydłużeniem czasu przeżycia do 52% po 5 latach. Badanie to wykazało również wzrost odsetka CR (zniknięcie białka M z krwi i moczu w badaniu immunofiksacją) i bardzo dobrej częściowej remisji VGPR (redukcja proteiny M o 90%) po AHSCT. Udowodniło też, że osiągnięcie CR i VGPR jest korzystnym wskaźnikiem prognostycznym dla przeżycia. W badaniu tym do kondycjonowania stosowano melfalan 140 mg/m^2 + TBI 8 Gy podzielone na 4 frakcje w kolejnych dniach, następnie stosowano w obu ramionach leczenie adjuwantowe interferonem alfa. Podobne wyniki ze znamiennym wydłużeniem OS opublikowała w 2003 roku grupa brytyjska [Child i wsp. 2003], która stosowała do kondycjonowania w większości przypadków melfalan 200 mg/m^2 + 4 dni metyloprednizolonu 1,5 g/dobę. Po rekonstytucji hematopoezy w obu ramionach podawano interferon alfa. Zakończone nieco później badania grup hiszpańskiej [Blade i wsp. 2005], francuskiej [Fernand i wsp. 2005] oraz amerykańskiej [Barlogie i wsp. 2006] wykazały wprawdzie znamienny wzrost odpowiedzi po HSCT (CR, VGPR) oraz EFS, nie osiągnięto w nich jednak znamiennie dłuższego przeżycia – OS (tab. 14.1). Ostatnio prowadzone badania oceniają wartość nowych leków zwiększających częstość remisji (bortezomib, lenalidomid). We wczesnej fazie są badania inhibitorów cyklin.

Różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami wynikają z wielu trudnych do uniknięcia przyczyn, takich jak:

- odmienne programy prób klinicznych; w badaniu hiszpańskim randomizowano tylko pacjentów z odpowiedzią na leczenie – w odróżnieniu od pozostałych, co do których randomizacje wykonywano na początku;
- różne metody kondycjonowania;

Autor, grupa badawcza	CR%	EFS lub PFS mediana w miesiącach [%]	OS mediana w miesiącach	Znamienność różnicy	
				EFS/PFS	OS
Attal 1966, 2003 IFM90	CR 20–40% VGPR 35–45	18 *vs* 27	37 *vs* nie osiągn. (po 5 l. = 52%)	tak	tak
Child 2003 MRC		19 *vs* 31	42 *vs* 54	tak	tak
Fermand 2005 MAG 91		19 *vs* 25	47 *vs* 47	tak	nie
Blade 2005 PETHEMA		33 *vs* 43	66 *vs* 61	tak	nie
Barlogie 2006 SWOG 9321		14% *vs* 17% po 7 latach	39% *vs* 38% po 7 latach	nie	nie

Skróty: CR – całkowita remisja, VGPR – bardzo dobra częściowa remisja, EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – całkowite przeżycie

Tab. 14.1. Badania porównujące leczenie dawkami standardowymi i leczenie wysokodawkowe z AHSCT

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 216

- różny czas i intensywność leczenia indukującego przed AHSCT;
- różne leczenie po AHSCT.

W badaniach amerykańskim i hiszpańskim silniejsza indukcja mogła np. poprawić wyniki w grupie leczenia konwencjonalnego, przez co różnice w stosunku do grupy HSCT zmalały. Metaanalizy badań (analiza ponad 2400 chorych z 9 badań) [Lévy i wsp. 2005, Koreth i wsp. 2007] też potwierdzają korzyści w postaci wydłużenia PFS/EFS, jednak bez wydłużenia całkowitego przeżycia – OS. Dlatego wskazania do leczenia pierwszej linii z AHSCT są nadal akceptowane, jednak siła dowodów i rekomendacji nie jest najwyższego stopnia (według ESMO II, B, według NCCN kategoria I).

Wykazanie korzystnego wpływu wyższych wartości CR i VGPR przed AHSCT na wskaźniki przeżycia skoncentrowało wysiłki na poprawieniu jakości remisji. Idą one w dwóch kierunkach: wprowadzenia nowych leków do leczenia pierwszej linii w celu podwyższenia odsetka CR oraz zastosowania sekwencyjnych, tandemowych AHSCT, z których pierwsza podwyższa jakość CR przed kolejną.

BADANIA ROLI AHSCT PRZY ZASTOSOWANIU NOWYCH LEKÓW

Wprowadzone w ostatniej dekadzie nowe leki – talidomid, bortezomib i lenalidomid – w skojarzeniu z deksametazonem stały się lepszą formą indukcji przed kolekcją komórek krwiotwórczych, a jednocześnie pozwalają na wzrost częstości remisji, co w sumie uzasadniło tezę, że wyniki po AHSCT mogą też się poprawić. Równocześnie możliwe jest, że leki te w skojarzeniu z melfalanem czy cyklofosfamidem mogą tak bardzo poprawić wyniki uzyskiwane bez AHSCT, że stosowanie dodatkowego leczenia wysokodawkowego z autoprzeszczepem straci uzasadnienie. Kwestię tę próbowano rozstrzygnąć w kilku badaniach.

BADANIA LECZENIA Z UŻYCIEM AHSCT U CHORYCH, KTÓRZY OTRZYMALI LECZENIE INDUKUJĄCE Z TALIDOMIDEM (tab. 14.2)

Wykonane dotychczas badania wskazują, że zestawy oparte na kombinacji talidomidu z deksametazonem podnoszą głównie częstość VGPR i w mniejszym stopniu CR, przy czym zastosowane następnie leczenie wysokodawkowe AHSCT daje dalszą poprawę obu tych parametrów. Badania Macro i wsp., Morgana i wsp. oraz Lokhorsta i wsp. dowodzą więc, że wprowadzenie nowych leków działa komplementarnie, poprawiając wyniki AHSCT [Macro i wsp. 2006, Morgan i wsp. 2007, Lokhorst i wsp. 2008]. Potwierdza to również badanie grupy SWOG [Hussein i wsp. 2009], w którym po indukcji TaD stosowano tandemową autotransplantację i dodatkowo talidomid po transplantacji (po 4 latach EFS – 30%, OS – 65%).

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 217

Referencje	Cavo i wsp. 2005	Rajkumar i wsp. 2006	Macro i wsp. 2006	Morgan i wsp. 2007	Lokhorst i wsp. 2008
Leczenie indukujące remisję	TD *vs* VAD	TD *vs* D	TD *vs* VAD	TCD *vs* CVAD	TD *vs* VAD
Liczebność grupy	200	201	204	251	402
Czas indukcji	4 miesiące	4 leczenia	4 miesiące	nie określono	3 leczenia
Wynik po indukcji i przed AHSCT					
CR %	10 *vs* 8	4 *vs* 0	12,5	20 *vs* 12	4 *vs* 2
> VGPR %	19 *vs* 14	—	35 *vs* 17	38 *vs* 26	33 *vs* 15
Częściowa R	76 *vs* 52	69 *vs* 52	—	96 *vs* 83	72 *vs* 54
Wyniki po AHSCT					
CR %	—	—	—	58 *vs* 41	16 *vs* 11
> VGPR %	—	—	44 *vs* 42	67 *vs* 43	49 *vs* 32
Częściowa R	—	—	—	99 *vs* 96	79 *vs* 76

Skróty: T – talidomid, TD – talidomid + deksametazon, D – deksametazon, VAD – winkrystyna + adriamycyna + deksametazon, TCD – talidomid + cyklofosfamid + deksametazon, CVAD – cyklofosfamid + winkrystyna + adriamycyna + deksametazon, CR – całkowita remisja, VGPR – bardzo dobra częściowa remisja, R – remisja

Tab. 14.2. Badania oceniające CR po indukcji opartej na talidomidzie i następnie po leczeniu AHSCT

BADANIA LECZENIA Z UŻYCIEM LENALIDOMIDU I BORTEZOMIBU U CHORYCH Z MOŻLIWOŚCIĄ ZASTOSOWANIA AHSCT

Korzystne wyniki uzyskane przy zastosowaniu talidomidu dawały podstawę do przypuszczenia, że lenalidomid jako lek nowszej generacji może przyczynić się do jeszcze lepszych wyników leczenia indukującego remisję, być może także po zastosowaniu AHSCT. Można było spodziewać się mniejszego zagrożenia objawami ubocznymi: neurotoksycznością i działaniem prozakrzepowym. Potwierdzeniem są badania grupy ECOG [Raikumar 2008] i SWOG [Zonder 2007], jak również pilotowe badanie wska-

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 218

zujące na korzyści z dodania do kombinacji lenalidomid + deksametazon trzeciego leku: klarytromycyny lub cyklofosfamidu (tab.14.3). Sprawdzenia wymaga wpływ lenalidomidu na wydajność kolekcji komórek krwiotwórczych przed autoprzeszczepem. Dlatego według zaleceń NCCN (2B) nie należy wydłużać czasu leczenia lenalidomidem przed kolekcją [Anderson i wsp. 2009].

Referencje	**Rajkkumar i wsp. 2008 ECOG**	**Niesvizky 2008**	**Zonder 2007**
Rodzaj leczenia	Len + HDDex *vs* Len + LDDex	Len + Dex + klarytromycyna	Len + Dex *vs* Dex
Liczba badanych	445	72	198
Wyniki po leczeniu indukującym remisję			
CR + n-CR%	17 *vs* 14	46	22 *vs* 4
¬ PR%	81 *vs* 70	90	85 *vs* 51
CR + n-CR u pacjentów z del(13)			
Wyniki po AHSCT			
CR + n-CR%	mediana OS 4-letniego OS w obu ramionach 92%	mediana EFS 37 miesięcy	
¬ PR%			

Skróty: Dex – deksametazon, Len – lenalidomid, CR – całkowita remisja, PR – częściowa remisja, nCR – prawie całkowita remisja

Tab. 14.3. Badania oceniające CR po indukcji zawierającej lenalidomid i po leczeniu AHSCT

Opublikowane są badania oceniające kombinacje z dodaniem bortezomibu wskazujące na to, że po kombinacji VD, a jeszcze bardziej po kombinacji bortezomibu z talidomidem i deksametazonem – VTD, uzyskać można znacznie wyższe wskaźniki remisji niż po VAD i TD (tab. 14.4) [Harousseau i wsp. 2006]. Według NCCN zastosowanie bortezomibu u kandydatów do AHSCT ma kategorię dowodową 2B.

Na uwagę zasługują wstępne wyniki badań klinicznych oceniających zastosowanie do indukcji kombinacji bortezomib + lenalidomid z deksametazonem [Richardson i wsp. 2008] lub z cyklofosfamidem i deksametazonem [Kumar 2008, San Miguel i wsp. 2009]. Podobnie obiecujące wyniki obserwowano u chorych po nawrocie choroby [Stadtmauer i wsp. 2009].

Podsumowując, można stwierdzić, że kombinacja VAD nie może już być zalecana jako pierwszoliniowe leczenie standardowe [San Miguel i wsp. 2009]. Większą, choć „suboptymalną" odpowiedź można uzyskać, stosując talidomid z deksametazonem – TD, a dalszą poprawę daje dodanie do TD cyklofosfamidu – CTD lub adriamycyny. Kombinacje lenalidomidu z deksametazonem +/– inne leki oraz bortezomibu i deksametazonu +/–lenalidomid dają bardzo obiecujące wyniki.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 219

Referencje	**Cavo i wsp. 2008**	**Harousseau i wsp. 2008 (25,26)**	**Sonneveld i wsp. 2008**
Rodzaj leczenia	VTD *vs* TD 3 leczenia	VD *vs* VAD 4 leczenia	Bz + Adr + D *vs* VAD
Liczba badanych	460	482	300
Wyniki po leczeniu indukującym remisję			
CR + n-CR%	**32 *vs* 12**	**15 *vs* 7**	**5 *vs* 1**
¬ PR%	94 *vs* 79	82 *vs* 65	83 *vs* 59
CR + n-CR u pacjentów z del(13)	43 *vs* 4	26 *vs* 9	
Wyniki po AHSCT			
CR + n-CR%	**55 *vs* 32**	**40 *vs* 22**	**23 *vs* 9**
¬ PR%		91 *vs* 91	93 *vs* 80
Uwagi	Znamiennie lepsze CR i PFS	Znamiennie lepsze CR i PFS	Znamiennie lepsze CR i PFS

Skróty: T – talidomid, D – deksametazon, VAD – winkrystyna + adriamycyna + deksametazon, VTD – bortezomib + talidomid + deksametazon, VD – bortezomib + deksametazon, Bz + Adr + D – bortezomid + adriamycyna + deksametazon (PAD), CR – całkowita remisja, PR – częściowa remisja, R – remisja, nCR – prawie całkowita remisja

Tab. 14.4. Badania oceniające CR po indukcji opartej na bortezomibie i po leczeniu AHSCT

TANDEMOWA AUTOTRANSPLANTACJA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Wobec niskich wskaźników CR po leczeniach indukujących remisję podjęto próby zastosowania w MM sekwencyjnych tandemowych AHSCT [Barlogie i wsp. 1999]. Wśród kilku badań tylko badanie grupy francuskiej IFM wykazało wydłużenie OS po tandemowej AHSCT, w pozostałych wykazywano wzrost odsetka odpowiedzi oraz przedłużenie PFS/EFS (tab. 14.5). W badaniu IFM stosowano inne kondycjonowanie; w obu ramionach melfalan 140 mg/m^2 + TBI 8 Gy podzielone na 4 frakcje w kolejnych dniach, w ramieniu tandemowym pierwszy AHSCT po samym melfalanie 140 mg/m^2. Poza tym po transplantacji podawano interferon.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 220

Autor Grupa badawcza	EFS lub PFS Mediana w miesiącach lub % po 5 latach	OS Mediana w miesiącach	Różnica dla EFS/PFS	Różnica dla OS
Attal i wsp. 2003*	pojedyncza: 25 tandemowa: 30	48 58	znamienna	znamienna
Cavo i wsp. 2007*	pojedyncza: 23 tandemowa: 35	46 43	znamienna	nieznamienna
Barlogie i wsp. 1999	tandemowa: 43	68		
Björkstrand i wsp. 2009 (retrospektywne)	pojedyncza: 25% – 5 lat tandemowa: 46% – 5lat	60% – 5 lat 64% – 5 lat	znamienna	nieznamienna

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – całkowite przeżycie
* badania prospektywne randomizowane

Tab. 14.5. Badania porównujące leczenie pojedynczą i tandemową AHSCT

Z prospektywnych badań, głównie Cavo i wsp. [Cavo i wsp. 2007], wynika, że tandemowa AHSCT daje korzyść tylko tym chorym, którzy po pierwszym zabiegu osiągnęli odpowiedź poniżej VGPR, nie pomaga natomiast tym z uzyskaną CR. Nie ma podstaw do przypuszczeń, że tandemowa AHSCT przynosi korzyść u chorych z grupy wyższego ryzyka genetycznego z del 17p, 13q i t(4:14) lub z podwyższonym poziomem β_2-mikroglobuliny przed AHSCT [Gertz i wsp. 2009]. Wysuwany jest też argument, że podobne korzyści jak po drugiej AHSCT można uzyskać, stosując konsolidację/podtrzymywanie talidomidem [San Miguel i wsp. 2009].

Podsumowując, zastosowanie drugiej tandemowej transplantacji w leczeniu pierwszej linii pozostaje kontrowersyjne i wymaga badań. Natomiast istnieją uzasadnienia stosowania drugiej AHSCT u chorych ze wznową po 2–3 latach od uzyskania remisji [według NCCN 2B] [Apperley 2008, Anderson i wsp. 2009].

KONDYCJONOWANIE PRZED AHSCT

Opierając się na randomizowanym badaniu grupy francuskiej IFM9502 [Moreau i wsp. 2002], przyjęto za standard kondycjonowanie melfalanem 200 mg/m^2. Badanie wykazało bowiem, że ten rodzaj kondycjonowania daje dłuższe całkowite przeżycie (65% *vs*

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 221

45% po 45 miesiącach) w porównaniu z kombinacją melfalan 140 mg/m^2 + TBI 8 Gy podzielone na 4 frakcje w kolejnych dniach. Według ESMO uznano to za rekomendację kategorii II, B. Tu warto zwrócić uwagę, że w nielicznych badaniach, które wykazały znamienne wydłużenie całkowitego przeżycia w szpiczaku plazmocytowym po pojedynczym (OS 52% po 5 latach) [Attal i wsp. 1996] lub tandemowym AHSCT [Attal i wsp. 2003], stosowano jednak TBI 8 Gy w skojarzeniu z melfalanem 140 mg/m^2. Inne badania oceniające przygotowanie do przeszczepu oparte na kombinacjach różnych leków lub eskalacji dawek nie dały przekonujących efektów. Trzeba dodać, że technika napromieniania uległa w ostatnich latach wielu udoskonaleniom i wskazana byłaby ponowna ocena wartości TBI w MM. Ostatnio pojawiły się wstępne informacje o korzystnych wynikach kondycjonowania przed AHSCT opartego na kombinacji melfalanu z busulfanem w formie dożylnej oraz z bortezomibem [San Miguel i wsp. 2009].

LECZENIE PO AHSCT

W celu wydłużenia przeżycia wolnego od choroby podejmowane są próby leczenia adjuwantowego po AHSCT. Leczenie interferonem alfa stosowane było m.in. w badaniach grupy francuskiej, które udowodniły przewagę AHSCT nad leczeniem standardowym [Attal i wsp. 1996] i korzyści z autoprzeszczepu tandemowego w porównaniu z pojedynczym [Attal i wsp. 2003]. Zastosowanie interferonu było przedmiotem metaanaliz wskazujących na wydłużenie czasów PFS i OS o 4–8 miesięcy, uznano to jednak za nie dosyć dużą korzyść, głównie w związku z uciążliwością objawów ubocznych [San Miguel 2009]. Dlatego według NCCN zaliczone jest do kategorii 2B. Podobną ocenę uzyskało stosowanie sterydów.

Wartość stosowania talidomidu została potwierdzona w prospektywnym badaniu [Attal i wsp. 2006] i została zaliczona do kategorii 1 według NCCN. Badanie australijskie wskazuje na pewne korzyści z podawania talidomidu przez 12 miesięcy po AHSCT z kontynuacją leczenia sterydami do wystąpienia wznowy [Spencer i wsp. 2009] (według NCCN 2). Na 5 przeprowadzonych dotychczas badań 3 wskazują na korzystny wpływ podawania talidomidu po AHSCT na PFS i OS. Wskazuje się jednak na wady tego leczenia, takie jak: 1) większa odporność na leczenie w przypadkach wystąpienia nawrotu (2 badania); 2) brak korzyści u chorych z grupy wyższego ryzyka cytogenetycznego, tj. z 13 q(-) i 17p(-). Trudniej jest zinterpretować rolę podtrzymywania talidomidem w badaniu SWOG, w którym stosowano indukcję z talidomidem, jak również tandemową AHSCT [Hussein i wsp 2009]. Ostatnio prowadzone są obiecujące badania oceniające podawanie po AHSCT leczenia bortezomibem (grupa HOVON) i bortezomibem w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (badanie grupy włoskiej) [San Miguel i wsp. 2009].

Na podstawie dotychczasowych badań leczenie podtrzymujące talidomidem po AHSCT może być uznane za uzasadnione, jeśli jest stosowane przez okres do 1 roku i u pacjentów z niepełną CR po AHSCT.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 222

CZY WPROWADZENIE NOWYCH LEKÓW UZASADNIA STOSOWANIE AHSCT DOPIERO W RAZIE NAWROTU?

Coraz lepsze wyniki leczenia uzyskiwane przy zastosowaniu talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu w różnych kombinacjach usprawiedliwiają pytanie, czy AHSCT powinno być stosowane jako leczenie pierwszoliniowe, czy też dopiero w razie nawrotu choroby. Prowadzone są w związku z tym badania porównujące następujące strategie: 1) leczenie indukujące 3–6 cykli, następnie AHSCT i leczenie konsolidujące po AHSCT; 2) leczenie z użyciem nowych leków aż do wznowy i dopiero wtedy zastosowanie ponownego leczenia reindukującego, i następnie AHSCT. Prowadzone są też badania, w których wybór terapii uzależniony jest od wskaźników ryzyka choroby ocenianego badaniami molekularnymi określającymi profile ekspresji genów (ośrodek w Arkansas) [San Miguel i wsp. 2009].

ALOGENICZNA TRANSPLANTACJA SZPIKU (BMT)

Alogeniczna transplantacja szpiku (BMT) polega na przeszczepieniu uprzednio poddanemu kondycjonowaniu biorcy szpiku pobranego od:

- zgodnego w zakresie antygenów HLA dawcy spokrewnionego, którym może być właściwie brat lub siostra;
- częściowo zgodnego dawcy spokrewnionego;
- zgodnego dawcy niespokrewnionego.

Prawdopodobieństwo zgodności u rodzeństwa wynosi 25%, a częstość posiadania takiego dawcy jest jeszcze mniejsza, gdyż rodziny są najczęściej małe. Dlatego coraz częściej przeprowadzane są przeszczepy od tzw. dawców nieoptymalnych, którymi mogą być dawcy niespokrewnieni wykazujący zgodność w zakresie HLA i DR lub też osoby spokrewnione o niepełnej zgodności. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgodności jest małe, rzędu 1:104–105, dlatego konieczne jest posiadanie dużego rejestru dobrowolnych dawców. Obecnie międzynarodowa sieć dawców obejmuje ponad 12 milionów wolontariuszy, co daje szansę znalezienia dawcy zgodnego w 85% w czasie 3 miesięcy. Wyniki przeszczepiania od niespokrewnionych dawców są coraz lepsze dzięki udoskonalonej typizacji antygenów HLA (A, B, Cw), DR i DQ na poziomie alleli i przy użyciu metod molekularnych o wysokiej rozdzielczości. Przyczynia się do tego lepsze przygotowanie do przeszczepu oraz stale udoskonalane leczenie immunosupresyjne i wspomagające.

Przy terapii nowotworów aloprzeszczepem zasadnicze znaczenie ma mechanizm przeszczep przeciwko nowotworowi (GVT, GVL), mediowany głównie przez limfocyty T i NK dawcy. Jest on bardzo silny w przypadku chorych na białaczki z linii szpikowej, natomiast słabszy w wywodzących się z linii limfoidalnych oraz w nowotworach litych.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 223

Główne zagrożenia aloprzeszczepu wynikają z reakcji GVH oraz powikłań infekcyjnych związanych z immunosupresją. Zagrożenia te rosną u ludzi starszych i mających inne choroby, u których już samo przygotowanie do przeszczepu, oparte na wysokich dawkach chemioterapii lub chemio-radioterapii (kondycjonowanie), jest gorzej tolerowane. Reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVH) może mieć postać ostrą lub przewlekłą. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest większe w przypadku niepełnej zgodności w HLA-Dr oraz przy przeszczepach od niespokrewnionych dawców. Mechanizmy reakcji GVT i GVH są zbliżone, ale są też różnice stanowiące podstawę do poszukiwania metod dających silną reakcję przeciwnowotworową GVT przy minimalnej GVH.

W najbliższych latach można się spodziewać zwiększenia liczby starszych chorych potrzebujących leczenia aloprzeszczepem szpiku. Wynika to z wydłużenia życia całej populacji, rosnącej z wiekiem częstości zachorowań na nowotwory i poprawy wyników leczenia pierwszoliniowego nowotworów. Dlatego w ostatniej dekadzie wzrosło zainteresowanie metodami umożliwiającymi jak najmniej toksyczne przygotowanie do przeszczepu i nadającymi się dla ludzi starszych. Realizowane są tu różne koncepcje, ogólnie określane jako alotransplantacja ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced intensity conditioning*). To określenie utożsamiane jest z pojęciem kondycjonowania niemieloablacyjnego (NSCT, *non-myeloablative stem cell transplantation*). Jednak jest niejednoznaczne, gdyż wobec dużej różnorodności składu i dawek trudno mieć pewność, które kondycjonowania RIC są mieloablacyjne i w ogóle które kondycjonowania zaliczyć do grupy RIC. Próbowano to uregulować we wcześniejszych zaleceniach EBMT, zaliczając do RIC np. wszystkie zestawy z fludarabiną i dawkami TBI < 8 Gy. Ostatnio problem ten nie jest definiowany w zaleceniach EBMT [Apperley i wsp. 2008].

Kondycjonowania niemieloablacyjne są oparte na zastosowaniu małych dawek środków alkilujących (endoksan, busulfan) lub promieniowania (TBI 2–8 Gy) oraz immunosupresji fludarabiną (przy przeszczepach od nieoptymalnych dawców dodatkowo ATG). Następnie przeszczepia się możliwie dużą liczbę komórek krwiotwórczych, co powoduje przejściowy mieszany chimeryzm, tzn. współistnieje układ krwiotwórczy biorcy i dawcy. Po takiej transplantacji limfocyty dawcy muszą wykonać zadania, których nie zrealizowało słabe kondycjonowanie, a mianowicie usunąć resztki hematopoezy biorcy oraz resztki nowotworu (przez mechanizm GVT – przeszczep przeciw nowotworowi). Leczenie immunosupresyjne (zwykle skojarzone: cyklosporyna A + mykofenolan mofetylu) jest potrzebne, gdyż ułatwia wszczep, może jednak osłabiać działanie GVT. Zmniejszając z czasem immunosupresję, doprowadza się do całkowitego wyparcia hematopoezy biorcy przez rozrastający się szpik dawcy i ostatecznie do powstania pełnego chimeryzmu – typu dawcy. Jeżeli proces ten przebiega zbyt wolno, stosuje się doszczepianie limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*), co wzmacnia siłę GVT. Przy przeszczepie typu RIC w okresie kondycjonowania nasilenie objawów ubocznych wynikłych z toksyczności chemio-radioterapii jest niewielkie, występuje głównie immunosupresja.

Zalety. Główną zaletą przeszczepu ze zredukowanym kondycjonowaniem RIC jest więc możliwość zastosowania u osób starszych lub słabszych biologicznie, które nie są w stanie znieść pełnego (mieloablacyjnego) kondycjonowania, opartego na wysokich dawkach chemio-radioterapii.

Wady. Po zabiegu występuje długo utrzymujący się stan chwiejnej równowagi immunologicznej połączonej ze stanem immunosupresji. Prowadzenie pacjentów w tym okresie wymaga częstych kontroli przez doświadczonego lekarza, monitorowania i ko-

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 224

rygowania immunosupresji oraz szybkiego leczenia infekcji. Połączone jest to z koniecznością zapewnienia wysokospecjalistycznej opieki i ponoszenia znacznych kosztów. Drugą wadą tej metody jest wyższe niż po silnym kondycjonowaniu ablacyjnym prawdopodobieństwo nawrotu. W rezultacie zysk dzięki niższej śmiertelności wczesnej zależnej od kondycjonowania (TRM, *transplant related mortality*) jest niwelowany przez śmiertelność związaną z nawrotami; w sumie wskaźniki całkowitego przeżycia OS są więc po przeszczepach z ablacyjnym i nieablacyjnym kondycjonowaniem podobne [Crawley i wsp. 2007, Martino i wsp. 2005].

Aby utrzymać zalety koncepcji RIC bez pogorszenia wyników odległych, należy opracować kondycjonowanie o niskiej toksyczności, ale o sile kondycjonowania mieloablacyjnego [Holowiecki i wsp. 2008], oraz leczenie po transplantacji, które zapobiegłoby nawrotom.

Przeszczep syngeniczny, tzn. od bliźniaka jednojajowego, jest możliwy rzadko. Stanowi dobre rozwiązanie w anemii aplastycznej, spowodowanej np. popromiennym zniszczeniem szpiku, mała jest natomiast jego skuteczność w chorobach nowotworowych wymagających obecności mechanizmu przeszczep przeciw nowotworowi – GVT.

MIEJSCE TRANSPLANTACJI ALOGENICZNEJ W LECZENIU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nieuleczalną za pomocą chemio-radioterapii standardowej. Zastosowanie leczenia wysokodawkowego z AHSCT podnosi odsetek remisji, wydłuża przeżycie wolne od choroby, rzadziej – całkowite przeżycie. Nie osiąga się jednak trwałego efektu i choroba wykazuje po pewnym czasie progresję. Jak dotąd nie udało się wprowadzić w pełni skutecznego leczenia adjuwantowego.

Do czasu znalezienia jakiegoś nowego rozwiązania jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie jest zastosowanie przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych, co zapewnia mechanizm immunologiczny GVT, w tym wypadku przeszczep przeciwko szpiczakowi – GVM. Leczenie z wykorzystaniem alogenicznych komórek krwiotwórczych należy rozważyć u silniejszych biologicznie pacjentów w następujących sytuacjach:

- gdy choroba wykazuje niekorzystne cechy rokownicze, takie jak: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 13q, del 17p, złożony kariotyp i hipodiploidia; wysoki wskaźnik ISS;
- gdy cechy oporności widoczne są w czasie leczenia indukującego remisję lub po zastosowaniu AHSCT;
- w nawrotach choroby.

W szpiczaku plazmocytowym występują jednak wymienione poniżej specyficzne uwarunkowania, które utrudniają szersze zastosowanie alotransplantacji:

- większość chorych jest w starszym wieku i często ma współistniejące inne choroby, co zwiększa prawdopodobieństwo powikłań związanych z zabiegiem;
- trudno jest uzyskać dobrą remisję i dlatego pacjenci mają przed transplantacją stosunkowo dużą masę komórek szpiczaka, co jest niekorzystne dla leczenia alotransplantacją.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 225

Dlatego ulepszanie alotransplantacji w MM idzie w trzech kierunkach:

1. Dąży się do zmniejszenia masy guza przez udoskonalenie leczenia indukującego remisję, stosując nowe leki w kombinacjach jak najmniej szkodliwych dla komórek macierzystych, opartych o deksametazon z talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem.
2. Doskonali się sposoby przygotowania do zabiegu, wprowadzając kondycjonowania ze zredukowaną intensywnością, niemieloablacyjne lub o małej toksyczności.
3. Stosuje się – przed alotransplantacją – autotransplantację dla maksymalnego zredukowania resztkowej masy szpiczaka, co ułatwia skuteczne działanie mechanizmu GVM.

Do niedawna alotransplantacja szpiku w szpiczaku plazmocytowym nie była uważana za element standardowego postępowania. Przyczyną była wysoka śmiertelność zależna od procedury transplantacyjnej TRM [Gertz i wsp. 2009]. Ilustruje to badanie US Intergroup [Barlogie i wsp. 2006], w którym u pacjentów w wieku do 65 lat stosowano pełne kondycjonowanie mieloablacyjne: TBI 12 Gy i melfalan 140 mg/m^2. Śmiertelność zależna od transplantacji była wysoka, osiągając 50%, jednak 39% przeżyło 7 lat (tab. 14.6).

Było to potwierdzeniem potrzeby poszukiwania mniej toksycznego, ale efektywnego programu obniżenia masy guza.

Maloney i wsp. [Maloney i wsp. 2003] przedstawili możliwość leczenia dwuetapowego – tandemowego, złożonego z AHSCT i alotransplantacji, przy czym kondycjonowanie przed alotransplantacją było oparte na małej dawce napromienienia TBI 2 Gy, a nie na przygotowaniu mieloablacyjnym. Koncepcja ta została wypróbowana w kilku badaniach (tab. 14.6).

W badaniu francuskim [Garban i wsp. 2006, Moreau i wsp. 2008] nie wykazano znamiennych korzyści z alotransplantacji, co może wynikać z kwalifikowania do niej chorych z najgorszym rokowaniem. W nowszym badaniu PETHEMA/GEM [Rosinol i wsp. 2008] do drugiego przeszczepienia kwalifikowani byli tylko chorzy z mniej niż nCR po pierwszym AHSCT. Obserwowano tu trend na korzyść ramienia Auto-AloRIC i krzywa PFS wykazuje *plateau*, TRM jest jednak wyższa przy alotransplantacji (16% *vs* 5%), a ponad 60% chorych ma cechy GVH. W badaniu grupy HOVON nie wykazano różnic [Lokhorst i wsp 2008].

W badaniu włoskim [Bruno i wsp. 2007] pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem w wieku do 65 lat i mających rodzeństwo poddawano leczeniu typu VAD, a następnie w oparciu o randomizację leczono albo tandemową autotransplantacją z kondycjonowaniem melfalanem 200 mg/m^2 (ramię Auto), albo po jednym leczeniu z AHSCT poddawano transplantacji alogenicznej od rodzeństwa po konsolidacji niemieloablacyjnej opartej na napromienianiu TBI niską dawką -2 Gy (ramię: Auto+Alo-RIC). Chorzy w ramieniu Auto+Alo otrzymywali leczenie immunosupresyjne cyklosporyną A i mykofenolanem mofetylu, a jeśli nie mieli GVH, mogli otrzymać dodatkowo limfocyty dawcy (DLI). W ramieniu Auto-Auto śmiertelność zależna od procedury TRM wynosiła po 2 latach 2%, jednak prawie połowa chorych zmarła w wyniku progresji lub nawrotu szpiczaka. Natomiast w ramieniu Auto+Alo TRM po 2 latach wynosiła 10%, prawdopodobieństwo nawrotu było znamiennie niższe i w rezultacie zarówno przeżycie bez progresji, jak i całkowite przeżycie było znamiennie wyższe niż w grupie Auto+Auto (tab. 14.5). Zastosowanie DLI w połowie przypadków hamowało progresję choroby, wskazując na istnienie mechanizmu GVM. Badanie EBMT również

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 226

Autor Grupa badawcza	Rodzaj transplantacji	EFS/PFS mediana w miesiącach lub % po 5 latach	OS mediana w miesiącach	Znamienność różnicy:
				EFS/PFS
				OS
Maloney i wsp. 2003* SWO	Auto Alomieloabl.	17% po 7 latach 22% po 7 latach	38% po 7 latach 39% po 7 latach	Nie Nie
Garban i wsp. 2006* IFN	Autotandemowa Auto+Alo-RIC	30 mies. 25 mies.	41 mies. 35 mies.	Nie Nie
Bruno i wsp. 2007* Grupa włoska	Autotandemowa Auto+Alo-RIC	29 mies. 35 mies.	54 mies. 80 mies.	Tak Tak
Rosinol i wsp. 2008 PETHEMA/GEM**	Autotandemowa Auto+Alo-RIC	20 mies. 26 mies.	58 mies. 60 mies.	Nie Nie
Lokhorst i wsp. 2008 HOVON	Autotandemowa Auto+Alo-RIC	34 mies. 39 mies.	63 mies. 56 mies.	Nie Nie
Björkstrand i wsp. 2009 EBMT	Autotandemowa Alo-RIC	15 mies. 36 mies.	50 mies. 65 mies.	Tak Tak

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – całkowite przeżycie
* badania prospektywne randomizowane
** chorzy z mniej niż nCR po pierwszym AHSCT

Tab. 14.6. Badania porównujące leczenie szpiczaka plazmocytowego autologiczną i alogeniczną transplantacją komórek krwiotwórczych

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 227

wskazuje na korzystniejsze wyniki w ramieniu AHSCT + RICAloHSCT [Björkstrand i wsp. 2009].

Koncepcja Auto-Alo jest rozwijana; Rotta i wsp. [Rotta i wsp. 2009] przedstawili wyniki leczenia tandemowego Auto-AloRIC po 6,5 roku, uzyskując OS 64% i PFS 36%.

Jakkolwiek wyniki te wskazują na zalety aloprzeszczepu ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC), to potwierdzają jednak, że niska TRM jest okupiona dosyć wysokim wskaźnikiem nawrotów. Jest on wprawdzie niższy niż po autotransplantacji, jednak wyższy niż po kondycjonowaniu mieloablacyjnym [Holowiecki i wsp. 2008, Crawley i wsp. 2007]. Dlatego konieczne jest opracowanie kondycjonowania o sile mieloablacyjnej, ale o niskiej toksyczności. Przykładem takiego rozwiązania jest kondycjonowanie oparte na starannie dobranej dawce leku alkilującego – treosulfanu [Holowiecki i wsp. 2008].

Podsumowując, obecnie leczenie aloprzeszczepem w MM powinno być ograniczone do grupy chorych z wysokimi wskaźnikami ryzyka, mających optymalnego dawcę i następować po indywidualnym rozważeniu korzyści oraz zagrożenia powikłaniami. Ważne jest zmniejszenie masy komórek szpiczakowych przez efektywne leczenie indukujące z ewentualną dodatkową AHSCT przed aloprzeszczepem. Terapie powinny być wykonywane w ramach kontrolowanych prób klinicznych i rejestrowane. Do poprawy wyników przyczynić się może monitorowanie choroby resztkowej oraz stosowanie terapii komórkowej limfocytami dawcy (DLI) w dawkach początkowych kalkulowanych na komórki CD3+ rzędu 10e7/kg przy przeszczepieniu od rodzeństwa i 10e6/kg w przypadku dawców niespokrewnionych. Zależnie od odpowiedzi dawka komórek jest zwiększana.

PRZESZCZEPIENIA OD DAWCÓW ALTERNATYWNYCH

Doświadczenia z przeszczepami od niespokrewnionych dawców są w MM oparte na opisach niewielkich grup chorych z wysokimi wskaźnikami ryzyka [Apperley i wsp. 2008]. Wskazują one na zagrożenie TRM do 25%, ale wskaźniki OS i PFS po 2 latach są w tych małych grupach obiecujące, rzędu 70% i 50%. Korzystna jest ocena koncepcji tandemowej Auto-AloRIC. Brak jest miarodajnych danych o wynikach przeszczepiania komórek z krwi pępowinowej.

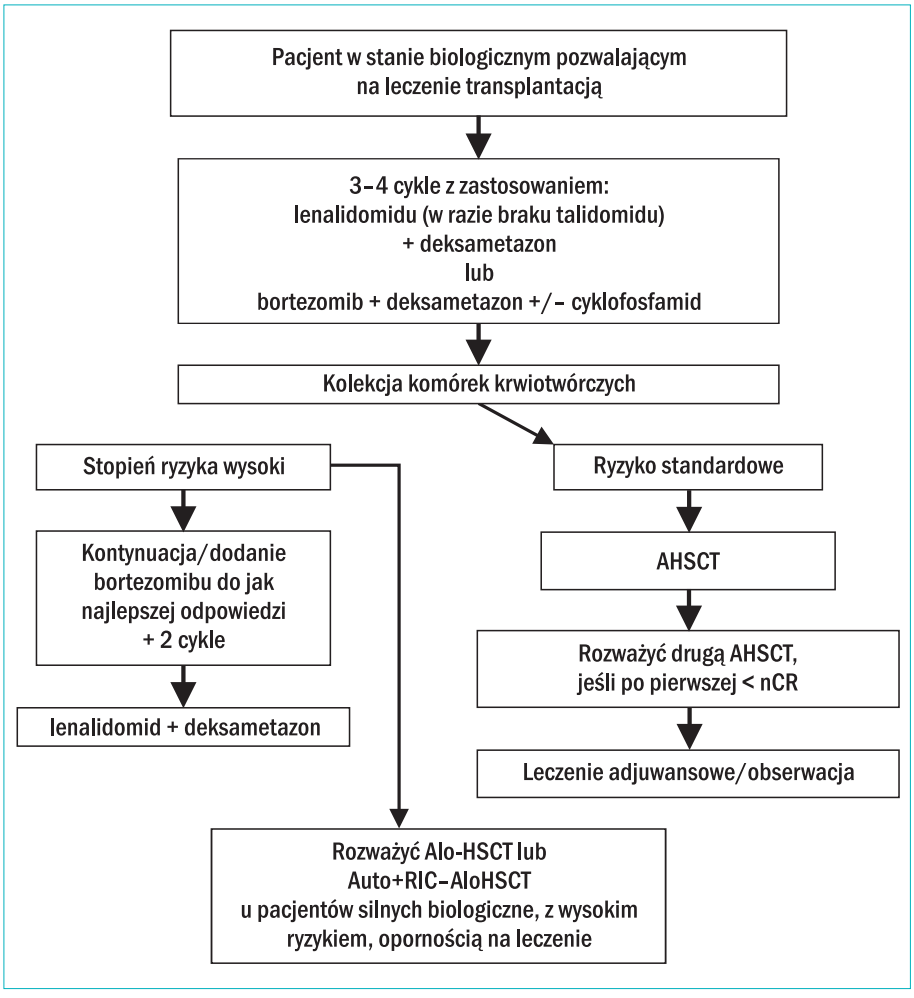
PODSUMOWANIE

Opierając się na aktualnie uznanych wynikach badań, należałoby przy planowaniu leczenia uwzględnić opcje podsumowane na ryc. 14.2. Realizacja takiego planu postępowania jest na razie trudna – choćby z przyczyn ekonomicznych.

Objaśnienie znaków użytych w tekście:

** poziom dowodu I–V i siła rekomendacji A–D; według kryteriów American Society of Clinical Oncology (ASCO) lub według kryteriów NCCN 1–3 i A–B

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 228



Ryc. 14.2. Miejsce leczenia z zastosowaniem HSCT w algorytmie leczenia MM

Piśmiennictwo

Anderson K.C., Alsina M., Bensinger W., Biermann J.S., Chanan-Khan A., Comenzo R.L., De Castro C.M., Djulbegovic B., Farag S., Huff C.A., Meredith R., Schriber J., Shrieve D., Singhal S., Smith M.R., Stockerl-Goldstein K., Vose J.M., Weber D., Yahalom J., Yunus F.; National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Multiple myeloma. Clinical practice guidelines in oncology*. J Natl Compr Canc Netw 2009; 5(2): 118–147. www.nccn.org.

Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Gratwohl A., Masszi T. *Hematopoetic stem cell transplantation*. EBMT/European School of Haematology, Paris 2008.

Attal M., Harousseau J.L., Facon T. i wsp. *Intergroupe Francophone du Myelome: single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med 2003; 349: 2495–2502.

Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S., Doyen C., Hulin C., Benboubker L., Yakoub- Agha I., Bourhis J.H., Garderet L., Pegourie B., Dumontet C., Renaud M., Voillat L., Berthou C., Marit G., Monconduit M., Caillot D., Grobois B., Avet-Loiseau H., Moreau P., Facon T.; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma*. Blood 2006; 108, 3289–3294.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 229

Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. *A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma*. N Engl J Med 1996; 335: 91–97.

Attal M., Moreau P., Avet-Loiseau H., Harousseau J.L. *Stem cell transplantation in multiple myeloma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007: 311–316.

Barlogie B., Jagannath S., Desikan K.R. i wsp. *Total therapy with tandem autotransplants for newly diagnosed multiple myeloma*. Blood 1999; 93: 55–65.

Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C., Greipp P.R., Lazarus H.M., Hurd D.D., McCoy J., Moore D.F. Jr, Dakhil S.R., Lanier K.S., Chapman R.A., Cromer J.N., Salmon S.E., Durie B., Crowley J.C. *Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321*. J Clin Oncol 2006; 24 (6): 929–936.

Björkstrand B., Tobias W., Klausen T.W., Remes K., Gruber A., Lene M. Knudsen L.M., Olav J. Bergmann O.J., Stig Lenhoff S., Hans E. Johnsen H.E. *Double versus single high-dose melphalan 200 mg/m^2 and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a region-based study in 484 patients from the Nordic area*. Hematology Reviews, Vol 1, No 1, 2009, 1–12.

Björkstrand B., Lacobelli S., Hegenbart A. *Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning (RIC) alloalogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma (MM): a prospective controlled trial by the EBMT* [abstract]. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 223.

Bladé J., Rosiñol L., Sureda A., Ribera J.M., Díaz-Mediavilla J., García-Laraña J., Mateos M.V., Palomera L., Fernández-Calvo J., Martí J.M., Giraldo P., Carbonell F., Callís M., Trujillo J., Gardella S., Moro M.J., Barez A., Soler A., Font L., Fontanillas M., San Miguel J. *Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA*. Blood 2005; 106(12): 3755––3759.

Bruno B., Rotta M., Patriarca F., Mordini N., Allione B., Carnevale-Schianca F., Giaccone L., Sorasio R., Omedè P., Baldi I., Bringhen S., Massaia M., Aglietta M., Levis A., Gallamini A., Fanin R., Palumbo A., Storb R., Ciccone G., Boccadoro M. *A comparison of alloalografting with autografting for newly diagnosed myeloma*. N Engl J Med 2007; 108 (10): 3289–3294.

Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. i wsp. *Superior Complete Response Rate and Progression-Free Survival after Autologous Transplantation with up-Front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Blood 2008, 112, 158a.

Cavo M.,, Tosi P., Zamagni E., Cellini C., Tacchetti P., Patriarca F., Di Raimondo F., Volpe E., Ronconi S., Cangini D., Narni F., Carubelli A., Masini L., Catalano L., Fiacchini M., de Vivo A., Gozzetti A., Lazzaro A, Tura S., Baccarani M. *Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study*. J Clin Oncol 2007; 25 (17): 2434–2441.

Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. *Superiority of thalidomide and Dexamethsone over Vincristine-Doxorubicine-Dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma*. Blood 2005; 106: 35–39.

Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. i wsp. *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. N Engl J Med 2003; 348: 1875–1883.

Crawley C., Iacobelli S., Björkstrand B., Apperley J.F., Niederwieser D., Gahrton G. *Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning*. Blood 2007; 109 (8): 3588–3594.

Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., Miguel J.S., Ludwig H., Hajek R., Palumbo A., Jagannath S., Blade J., Lonial S., Dimopoulos M., Comenzo R., Einsele H., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Harousseau J.L., Attal M., Tosi P., Sonneveld P., Boccadoro M., Morgan G., Richardson P., Sezer O., Mateos M.V., Cavo M., Joshua D., Turesson I., Chen W., Shimizu K., Powles R., Rajkumar S.V., Durie B.G. *International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders*. Leukemia 2009; 23 (2): 215–224.

Doyen C., Mohty M., Yakoub-Agha I., Leyvraz S., Casassus P., Avet-Loiseau H., Garderet L., Mathiot C., Harousseau J.L.; IFM Group. *Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing non-*

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 230

myeloablative alloalotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 2008; 112 (9): 3914–3915.

Fermand J.P., Katsahian S., Divine M., Leblond V., Dreyfus F., Macro M., Arnulf B., Royer B., Mariette X., Pertuiset E., Belanger C., Janvier M., Chevret S., Brouet J.C., Ravaud P.; Group Myelome-Autogreffe. *High--dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe*. J Clin Oncol 2005; 23 (36): 9227–9233.

Gahrton G., Iacobelli S., Bandini G., Björkstrand B., Corradini P., Crawley C., Hegenbart U., Morgan G., Kröger N., Schattenberg A., Schönland S.O., Verdonck L.F., Volin L., de Witte T., Niederwieser D.; Myeloma Subcommittee of the EBMT. *Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning alloalogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma*. Haematologica 2007; 92 (11): 1513–1518.

Garban F., Attal M., Michallet M., Hulin C., Bourhis J.H., Yakoub-Agha I., Lamy T., Marit G., Maloisel F., Berthou C., Dib M., Caillot D., Deprijck B., Ketterer N., Harousseau J.L., Sotto J.J., Moreau P. *Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced alloalograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma*. Blood 2006; 107 (9): 3474–3480.

Gertz M.A., Ghobrial I., Luc-Harousseau J. *Multiple myeloma: biology, standard therapy, and transplant therapy*. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (1 Suppl): 46–52.

Gianni A.M., Siena S., Bregni M., Lombardi F., Gandola L., Valagussa P., Bonadonna G. *Prolonged disease--free survival after high-dose sequential chemo-radiotherapy and haemopoietic autologous transplantation in poor prognosis Hodgkin's disease*. Ann Oncol 1991; 2 (9): 645–653.

Giralt S., Stadtmauer E.A., Harousseau J.L., Palumbo A., Bensinger W., Comenzo R.L., Harousseau J.L . *Induction therapy in multiple myeloma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2008).

Harousseau J.L., Attal M., Leleu X., Troncy J., Pegourie B., Stoppa A.M., Hulin C., Benboubker L., Fuzibet J.G., Renaud M., Moreau P., Avet-Loiseau H. *Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study*. Haematologica 2006; 91 (11): 1498–1505.

Harousseau J.L., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. *Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2008; 19 Suppl 2: 55–57.

Harousseau J.L., Mathiot C., Attal M. *Bortezomib / dexamethasone versus VAD as inductionprior to ASCT in previously untreated Multiple Myeloma – Updated IFM 2005/01 trial*. J Clin Oncol 2008; 26, 8505a.

Harousseau J.L., Greil R., Kloke O.; ESMO Guidelines Task Force. *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma*. Ann Oncol 2005; 16 Suppl 1: 45–47.

Holowiecki J., Giebel S., Wojnar J., Krawczyk-Kulis M., Markiewicz M., Holowiecka-Goral A., Freund M., Casper J. *Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for alloalogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia*. Br J Haematol 2008, 142, 2: 284–294.

Hołowiecki J., Hołowiecka A. *Przeszczep alogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem*. Acta Haemat. Polonica 2008; 39: 697–706.

Horvath N., Reynolds J., Kennedy N. *Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure*. J Clin Oncol 2009; 27 (11): 1788–1793.

Hussein M.A., Bolejack V., Zonder J.A., Durie B.G., Jakubowiak A.J., Crowley J.J., Barlogie B. *Phase II study of thalidomide plus dexamethasone induction followed by tandem melphalan-based autotransplantation and thalidomide-plus-prednisone maintenance for untreated multiple myeloma: a southwest oncology group trial (S0204)*. J Clin Oncol 2009; 27 (21): 3510–3517.

Koreth J., Cutler C.S., Djulbegovic B., Behl R., Schlossman R.L., Munshi N.C., Richardson P.G., Anderson K.C., Soiffer R.J., Alyea E.P. *High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13 (2): 183–196.

Kumar S., Munshi N.C., Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., San-Miguel J., Ludwig H., Hajek R., Jagannath S., Blade J., Lonial S., Dimopoulos M.A., Einsele H., Barlogie B., Anderson K.C., Gertz M., Attal M.,

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 231

Tosi P., Sonneveld P., Boccadoro M., Morgan G., Sezer O., Mateos M.V., Cavo M., Joshua D., Turesson I., Chen W., Shimizu K., Powles R., Richardson P.G., Niesvizky R., Rajkumar S.V., Durie B.G.; IMWG. *International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100)*. Leukemia 2009; 23 (10): 1904–1912.

Kyle R.A., Rajkumar S.V. *Multiple myeloma*. N Engl J Med 2004; 351 (18): 1860–1873.

Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Larson D.R., Plevak M.F., Melton L.J. *Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades*. Cancer 2004; 101 (11): 2667–2674.

Lahuerta J.J., Mateos M.V., Martínez-López J., Rosiñol L., Sureda A., de la Rubia J., García-Laraña J., Martínez-Martínez R., Hernández-García M.T., Carrera D., Besalduch J., de Arriba F., Ribera J.M., Escoda L., Hernández-Ruiz B., García-Frade J., Rivas-González C., Alegre A., Bladé J., San Miguel J.F. *Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival*. J Clin Oncol 2008; 26 (35): 5775–5782.

Lévy V., Katsahian S., Fermand J.P., Mary J.Y., Chevret S. *A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy*. Medicine (Baltimore) 2005; 84 (4): 250–260.

Lokhorst H.M., Schidt-Wolf I., Sonneveld P. i wsp. *Thalidomide in induction treatment increases the very good partial remission rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma*. Haematologica. 2008; 93: 124–127.

Macro M., Divine M., Uzunban Y. i wsp. *Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial* [abstract]. Blood 2006; 108. Abstract #22.

Maloney D.G., Molina A.J., Sahebi F., Stockerl-Goldstein K.E., Sandmaier B.M., Bensinger W., Storer B., Hegenbart U., Somlo G., Chauncey T., Bruno B., Appelbaum F.R., Blume K.G., Forman S.J., McSweeney P., Storb R. *AlloAlografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma*. Blood 2003; 102 (9): 3447–3454.

Martino R., Iacobelli S., Brand R., Jansen T., van Biezen A., Finke J., Bacigalupo A., Beelen D., Reiffers J., Devergie A., Alessandrino E., Mufti G.J., Barge R., Sierra J., Ruutu T., Boogaerts M., Falda M., Jouet J.P., Niederwieser D., de Witte T. *Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for alloalogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes*. Blood 2006; 108 (3): 836–846.

Moreau P., Facon T., Attal M., Hulin C., Michallet M., Maloisel F., Sotto J.J., Guilhot F., Marit G., Doyen C., Jaubert J., Fuzibet J.G., François S., Benboubker L., Monconduit M., Voillat L., Macro M., Berthou C., Dorvaux V., Pignon B., Rio B., Matthes T., Casassus P., Caillot D., Najman N., Grosbois B., Bataille R., Harousseau J.L. *Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial*. Blood 2002; 99 (3): 731–735.

Moreau P., Garban F., Attal M., Michallet M., Marit G., Hulin C., Benboubker L., Morgan G.J., Davies F.E., Owen R.G. *Thalidomide combinations improves response rate: results of the MRC IX study* [abstract]. Blood 2007; 110. Abstract #1051.

Niesvizky R., Jayabalan D.S., Christos P.J. i wsp. *BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment--naive symptomatic multiple myeloma*. Blood. 2008; 111: 1101–1109.

Paiva B., Vidriales M.B., Cerveró J., Mateo G., Pérez J.J., Montalbán M.A., Sureda A., Montejano L., Gutiérrez N.C., García de Coca A., de Las Heras N., Mateos M.V., López-Berges M.C., García-Boyero R., Galende J., Hernández J., Palomera L., Carrera D., Martínez R., de la Rubia J., Martín A., Bladé J., Lahuerta J.J., Orfao A., San Miguel J.F.; GEM/PETHEMA. *Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factorfor multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation*. Blood 2008; 112 (10): 4017–4023.

r14_:Layout 1 2010-07-12 11:18 Strona 232

Pérez-Simón J.A., Martino R., Caballero D., Valcarcel D., Rebollo N., de la Cámara ,R., de Oteiza J.P., Heras I., Calvo M.V., Sierra J., San Miguel J.F.; Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). *Reduced-intensity conditioning alloalogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis*. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (6): 664–671.

Rajkumar S.V., Rosiñol L., Hussein M. i wsp. *Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma*. J Clin Oncol 2008; 26: 2171–2177.

Richardson P.G., Jagannath S., Raje N. i wsp. *Safety and efficacy of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase I/II study* [abstract]. J Clin Oncol 2008; 26: 459ss.

Rosiñol L., Pérez-Simón J.A., Sureda A., de la Rubia J., de Arriba F., Lahuerta J.J., González J.D., Díaz-Mediavilla J., Hernández B., García-Frade J., Carrera D., León A., Hernández M., Abellán P.F., Bergua J.M., San Miguel J., Bladé J.; PETHEMA/GEM. *A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning alloalogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma*. Blood 2008; 112 (9): 3591–3593.

Rotta M., Storer B.E., Sahebi F., Shizuru J.A., Bruno B., Lange T., Agura E.D., McSweeney P.A., Pulsipher M.A., Hari P., Maziarz R.T., Chauncey T.R., Appelbaum F.R., Sorror M.L., Bensinger W., Sandmaier B.M., Storb R.F., Maloney D.G. *Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative alloalografting*. Blood 2009; 113 (14): 3383–3391.

San Miguel J.F., Mateos M.V. *How to treat a newly diagnopsed young patient with multiple myeloma*. ASH 2009 Educational Program Book., Hematology 2009; 555–563.

Schilling G., Hansen T., Shimoni A., Zabelina T., Pérez-Simón J.A., Gutierrez N.C., Bethge W., Liebisch P., Schwerdtfeger R., Bornhäuser M., Otterstetter S., Penas E.M., Dierlamm J., Ayuk F., Atanackovic D., Bacher U., Bokemeyer C., Zander A., San- Miguel J., Nagler A., Kröger N. *Impact of genetic abnormalities on survival after alloalogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma*. Leukemia 2008; 22 (6): 1250–1255.

Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf I.G. i wsp. *First Analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Adriamycine, Dexamethasone (PAD) vs VAD as Induction Treatment Prior to High Dose Melphalan (HDM) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM)*. Blood 2008; 112, 653.

Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W., Prosser I.W., Bradstock K.F., Coyle L., Gill D.S., Stadtmauer E.A., Weber D.M., Niesvizky R., Belch A., Prince M.H., San-Miguel J.F., Facon T., Olesnyckyj M., Yu Z., Zeldis J.B., Knight R.D., Dimopoulos M.A. *Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma*. Eur J Haematol 2009; 82 (6): 426–432.

Stella-Holowiecka B., Czerw T., Holowiecka-Goral A., Giebel S., Wojnar J., Holowiecki J. *Beta-2-microglobulin level predicts outcome following autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma*. Transplant Proc 2007; 39 (9): 2893–2897.

Zonder J.A., Crowley J.C., Hussein M.A. i wsp. *Superiority of Lenalidomide (Len) Plus High-Dose Dexamethasone (HD) Compared to HD Alone as Treatment of Newly-Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Results of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled SWOG Trial S0232*. Blood 2007; 110, 77a.

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 233

15

Paweł Grzesiowski

Szczepienia ochronne u pacjentów ze szpiczakiem leczonych wysokodozowaną chemioterapią wspartą przeszczepieniem szpiku kostnego

Vaccination in patients with myeloma treated with high-dose chemotherapy supported by marrow transplantation

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 234

Streszczenie

Zakażenia stanowią przyczynę około 10% zgonów u biorców przeszczepów autologicznych oraz dwa razy więcej u biorców przeszczepów alogenicznych [Bahanova 2009]. W ciągu ostatnich 20 lat wypracowano rekomendacje profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych wysokodozowaną chemioterapią i przeszczepieniem szpiku. Wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne oprócz szczepień ochronnych obejmuje monitorowanie stanu odporności, wczesne wykrywanie zakażeń, stosowanie celowanej chemioprofilaktyki, wczesne leczenie, higienę i aseptykę oraz szczepienia ochronne w najbliższym otoczeniu pacjentów. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność aktywne uodpornienienie szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów zalecane jest u biorców przeszczepu szpiku po upływie 6–12 miesięcy od zabiegu, pod warunkiem stosowania niewielkich dawek lub całkowitego odstawienia leków immunosupresyjnych oraz braku cech GVHD. Szczepienia z użyciem preparatów zawierających żywe drobnoustroje możliwe są nie wcześniej niż 12–24 miesiące po przeszczepieniu szpiku u pacjentów, u których zakończono leczenie immunosupresyjne oraz nie rozwinął się GVHD.

Słowa kluczowe: szpiczak, immunosupresja, rekonstytucja układu odporności, zakażenie, profilaktyka, szczepienia ochronne.

Abstract

Infections are cause of death in about 10% of autologous and 20% of alogeneic marrow transplant recipients. In the past 20 years recommendations for the prevention of infections in patients treated with high-dose chemotherapy and marrow transplant have been developed. Vaccinations are the important part of complexed management including immune status monitoring, early diagnosis and treatment of infection, specific chemoprophylaxis, infection control policy and immunization in close contacts. Based on safety and efficacy, immunization with killed vaccines is recommended after 6–12 months post marrow tranplant, if low dose immunosuppressive therapy is used or the therapy is terminated and with absence of GVHD. Immunization with live vaccines is considered at 12–24 months after transplant for patients who are no longer receiving immunosuppression and show no signs of GVHD.

Key words: myeloma, immunosuppression, reconstitution of immunity, infection, prevention, vaccination.

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 235

WSTĘP

Zapobieganie chorobom zakaźnym u ludzi stało się możliwe dzięki rozwojowi higieny i aseptyki oraz wprowadzeniu do powszechnego stosowania leków przeciwinfekcyjnych i szczepień ochronnych. Wśród tych działań profilaktycznych, realizowanych od ponad 60 lat, szczepienia ochronne, stosowane w populacji osób zdrowych, spowodowały eliminację lub znaczne ograniczenie występowania wielu chorób zakaźnych. W ciągu ostatnich 20 lat szybki postęp immunologii i biotechnologii umożliwił włączenie szczepień ochronnych do procedur postępowania również u osób z odpornością upośledzoną w wyniku choroby podstawowej lub stosowanego leczenia. Dzięki prowadzonym badaniom klinicznym wypracowano oparte na dowodach naukowych rekomendacje prewencji chorób zakaźnych u pacjentów ze szpiczakiem, ponieważ zakażenia w tej grupie chorych stanowią istotny problem, w szczególności u pacjentów leczonych wysokodozowaną chemioterapią oraz biorców przeszczepu szpiku. Według światowych danych zakażenia i choroby zakaźne stanowią 8–10% przyczyn zgonów biorców przeszczepów autologicznych, a dwukrotnie częściej zgony zdarzają się u biorców przeszczepów alogenicznych [Bahanova i wsp. 2009]. Należy podkreślić, że szczepienia ochronne są jednym z szeregu działań mających na celu redukcję ryzyka powikłań infekcyjnych u pacjentów z immunosupresją. Wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne oprócz szczepień obejmuje monitorowanie odporności pacjentów, ocenę ich stanu klinicznego pod kątem wczesnego rozpoznania zakażenia, stosowanie celowanej chemioprofilaktyki oraz wczesnego leczenia w przypadkach, w których doszło do zakażenia, a także szczepień ochronnych, izolacji, higieny i aseptyki w otoczeniu pacjentów z upośledzoną odpornością.

Szczepienia ochronne u pacjentów leczonych wysokodozowaną chemioterapią wspartą przeszczepieniem szpiku kostnego nie są jeszcze powszechnie akceptowaną i wdrożoną procedurą, ponieważ – jak wynika z badań prowadzonych z udziałem ośrodków leczenia pacjentów z chorobami krwi w USA i Europie Zachodniej – szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i polio wykonywane są u 95% pacjentów, przeciw pneumokokom u 80%, przeciw pałeczkom Hib u 60%, natomiast pozostałe szczepienia wykonywane są rzadko [Morline i Hibberd 2001]. Rekomendacje zapobiegania zakażeniom u pacjentów ze szpiczakiem są od 15 lat opracowywane i uaktualniane przez międzynarodowe grupy eksperckie. Pierwsze wytyczne opracowane przez European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) pochodzą z 1995 roku, a ich kolejne aktualizacje zostały opublikowane w latach 1999, 2005 i 2009. Poniżej przedstawione zostały aktualne ujednolicone rekomendacje profilaktyki zakażeń z zastosowaniem szczepień ochronnych na podstawie opracowań specjalistów z CDC, ACIP i EBMT opublikowanych w 2009 roku [Ljungman i wsp. 1995, CDC 1999, Tomblyn i wsp. 2009].

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 236

ZABURZENIA ODPORNOŚCI PRZECIWZAKAŹNEJ U PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM

U pacjentów ze szpiczakiem w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz stosowanych leków rozwijają się zaburzenia odporności przeciw chorobom zakaźnym. Pacjenci ze szpiczakiem leczeni zachowawczo, jak również po przeszczepieniu szpiku należą do grup ryzyka różnych zakażeń i chorób zakaźnych, w szczególności wywołanych przez drobnoustroje szpitalne (bakterie, grzyby), bakterie otoczkowe i oportunistyczne oraz wirusy. Z tego względu szczepienia powinny być wpisane w rutynowe postępowanie profilaktyczne, jednak należy uwzględnić ryzyko osłabionej odpowiedzi na szczepienia, które ściśle koreluje ze stopniem upośledzenia odporności.

U pacjentów leczonych z wykorzystaniem aloprzeszczepienia komórek macierzystych lub szpiku rozwija się w okresie nawet do 4 lat po zabiegu niedobór różnych swoistych mechanizmów odporności, w tym spadek stężenia swoistych przeciwciał nabytych w wyniku naturalnego kontaktu z drobnoustrojami oraz przeciwciał poszczepiennych. Na podstawie analiz epidemiologicznych u pacjentów poddawanych procedurze przeszczepienia szpiku można wydzielić trzy fazy ryzyka związanego z zakażeniami (tab. 15.1) [Tomblyn i wsp. 2009]. W I fazie dominują zakażenia związane z neutropenią i pobytem w szpitalu, przede wszystkim bakteryjne i grzybicze zakażenia szpitalne, w tym związane z uszkodzeniem błon śluzowych, obecnością cewników centralnych oraz inwazyjnymi procedurami diagnostycznymi. Drugi okres zwiększonego ryzyka zakażeń dotyczy wczesnego etapu po przeszczepieniu szpiku (pierwsze 3 miesiące), w którym rozwijają się zaburzenia odporności komórkowej i humoralnej. W tym okresie dominują zakażenia wirusowe oraz oportunistyczne infekcje grzybicze. W III okresie, tzw. późnym, powyżej 3,5 miesiąca do 1 roku od przeszczepienia, największe ryzyko dotyczy zakażeń bakteriami otoczkowymi, zakażeń grzybiczych oraz wirusowych. Taki przebieg zaburzeń odporności warunkuje wskazania do profilaktyki przeciw specyficznym zakażeniom, w tym stosowania szczepień ochronnych w zakresie wszystkich dostępnych szczepień objętych programem narodowym [Tomblyn i wsp. 2009].

Czynniki wpływające na kształtowanie stanu układu odporności u pacjentów po przeszczepieniu szpiku obejmują przetrwanie odporności biorcy oraz transfer odporności od dawcy przeszczepu alogenicznego. Długoletnie obserwacje biorców przeszczepu szpiku wykazują, że liczba seronegatywnych biorców jest niezależna od stanu serologicznego dawców, ponieważ procedura przygotowania do przeszczepienia powoduje utratę odporności zarówno własnej biorcy, jak i uzyskanej od dawcy. Niemniej jednak pojawiają się doniesienia kliniczne o korzystnym wpływie szczepień dawców na rozwój odporności biorcy po przeszczepieniu – w zakresie tężca, pneumokoków oraz zakażeń *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). Ze względu na trudności praktyczne i etyczne nie jest jednak możliwe formułowanie rutynowych zaleceń szczepień dla dawców niespokrewnionych.

Po przeszczepieniu szpiku – zależnie od typu dawcy – rozwija się zwykle ciężka pancytopenia. Neutropenia ustępuje w ciągu około 2–4 tygodni, w kolejnych tygodniach zwiększa się liczba monocytów, komórek NK oraz limfocytów B i T. Immuno-

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 237

supresja sprzyja uszkodzeniu błon śluzowych, co umożliwia inwazję drobnoustrojów. Przez rok od przeszczepienia, nawet u pacjentów, u których nie rozwija się zespół GVHD, należy liczyć się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia, w szczególności związanym z bakteriami otoczkowymi oraz wirusami, przeciw którym pierwszą linię obrony stanowią przeciwciała neutralizujące. Stężenie immunoglobulin w klasie IgG w surowicy nie jest wskaźnikiem rekonstytucji komórek B, ponieważ długo żyjące komórki plazmatyczne mogą przetrwać immunosupresję farmakologiczną – jednak komórki te nie są zdolne do produkcji swoistych przeciwciał w przypadku kontaktu z antygenem. Jedynym sposobem wykazania powrotu odporności humoralnej jest znamienny wzrost stężenia swoistych przeciwciał po podaniu szczepionki lub naturalnym kontakcie z antygenem. W niektórych ośrodkach rekomenduje się ocenę odpowiedzi poszczepiennej po podaniu szczepionek zawierających nieżywe drobnoustroje jako postępowanie przed dopuszczeniem do zastosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Dotychczas nie ustalono jednoznacznego markera wskazującego na rekonstytucję układu odporności i umożliwiającego ocenę ryzyka zakażenia. Parametry, które mogą korelować z klinicznymi efektami immunosupresji, to: liczba limfocytów < 500/ml i komórek NK < 80/ml po 2 tygodniach po przeszczepieniu szpiku, < 300/ml po miesiącu, niedobór komórek B i monocytów, komórki T CD 4 < 200/ml po 3 miesiącach, obniżenie komórek T CD 8 po 6 miesiącach od zabiegu. Ponadto wskazuje się na istotne znaczenie monitorowania specyficznych markerów serologicznych zakażeń wirusowych (EBV, CMV), co umożliwia wczesną interwencję terapeutyczną [Toblyn i wsp. 2009, Geddes i Storek 2007, Savani i wsp. 2006].

Terapia mieloablacyjna powoduje utratę odporności swoistej, jednak nie wcześniej niż około 6 miesięcy po przeszczepieniu szpiku. Ze względów bezpieczeństwa, ale i ryzyka niedostatecznej odpowiedzi poszczepiennej większość ekspertów reko-

	Faza I (0–45 dni)	Faza II (46–100 dni)	Faza III (101–365 dni)
Bakteryjne	Gram-ujemne bakterie szpitalne (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas*) Gram-dodatnie bakterie szpitalne (*S. aureus, Enterococcus*)	Gram-ujemne bakterie szpitalne (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas*) Gram-dodatnie bakterie szpitalne (*S. aureus, Enterococcus*)	Gram-dodatnie bakterie pozaszpitalne (*Str. pneumoniae, Str. viridans, N. meningitidis, H. influenzae* typ b)
Wirusowe	*Herpes*, wirusy oddechowe (w tym *influenza*)	*Herpes*, CMV, EBV, wirusy oddechowe (w tym *influenza*)	*Herpes*, CMV, VZV, EBV, wirusy oddechowe (w tym *influenza*)
Grzybicze	*Aspergillus, Candida*	*Aspergillus, Candida*	*Aspergillus*
Pierwotniakowe		*Pneumocystis*	*Pneumocystis*

Tab. 15.1. Najczęstsze zakażenia w okresie po przeszczepieniu szpiku [Tomblyn i wsp. 2009]

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 238

menduje rozpoczynanie szczepień preparatami niezawierającymi żywych drobnoustrojów nie wcześniej niż przed upływem 12 miesięcy od przeszczepienia – pod warunkiem stosowania niewielkich dawek lub odstawienia leków immunosupresyjnych oraz braku cech GVHD. Bezpieczeństwo stosowania szczepionek zawierających nieżywe drobnoustroje lub ich antygeny jest podobne jak w przypadku zdrowych ludzi. Nie wykazano również niekorzystnego wpływu szczepień na przewlekły zespół odrzucania GVHD. Szczepienia z użyciem preparatów zawierających żywe drobnoustroje możliwe są tylko u pacjentów, u których nie stosuje się leków immunosupresyjnych oraz nie doszło do GVHD, jednak zwykle nie wcześniej niż 24 miesiące po przeszczepieniu szpiku [Toblyn i wsp. 2009, Ljungman i wsp. 1989, Panksen i wsp. 1992]. Szczepionki zawierające nieżywe drobnoustroje lub ich wybrane antygeny dla pacjentów z immunosupresją nie wiążą się z ryzykiem, ponieważ nie są w stanie wyzwolić aktywnego zakażenia jako efektu niepożądanego szczepienia. Natomiast szczepionki zawierające żywe, zdolne do namnażania drobnoustroje u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu muszą być zawsze rozważone pod kątem ryzyka i korzyści [Toblyn i wsp. 2009, Ljungman i wsp. 2005].

W ramach procedury profilaktycznej wskazane jest badanie biorców przeszczepu w kierunku markerów serologicznych chorób zakaźnych, którym można zapobiegać poprzez szczepienia. Podawanie szczepionek w okresie terapii przed przeszczepieniem szpiku nie ma w większości przypadków uzasadnienia, z wyjątkiem seronegatywnych pacjentów i szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. przeciw ospie wietrznej, odrze). Takie postępowanie można rozważyć jedynie w okresie remisji choroby bez leczenia immunosupresyjnego. W krajach o wysokiej zapadalności na zakażenia szpitalne spowodowane wirusem HBV dopuszcza się wykonanie szczepienia przeciw HBV przed rozpoczęciem leczenia przygotowującego do przeszczepienia szpiku. Natomiast podawanie szczepionek zawierających nieżywe drobnoustroje lub ich antygeny osiąga znacznie silniejszy efekt po procedurze przeszczepienia szpiku. Po szczepieniu istnieje możliwość przeprowadzenia testów serologicznych oceniających odpowiedź poszczepienną u biorcy przeszczepu. Takie badania mogą wskazać na konieczność podania kolejnych dawek, a także pomagają ocenić długość utrzymywania się odporności poszczepiennej. Pierwsze badania stężenia przeciwciał wykonywane są zwykle około 4 tygodni po zakończeniu serii szczepień. Powszechnie dostępne są testy oceniające odpowiedź po szczepieniu przeciw HBV, odrze, błonicy, tężcowi, krztuścowi czy polio, rzadziej przeciw pneumokokom, meningokokom i pałeczkom Hib.

STRATEGIA PROFILAKTYKI ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM

Zakażenia bakteryjne

Szczegółowe zasady stosowania szczepionek przeciwbakteryjnych przedstawiono w tab. 15.2 [Toblyn i wsp. 2009].

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 239

Choroba	Typ szczepionki	Zawartość żywych drobnoustrojów	Czas rozpoczęcia szczepień (miesiące po przeszczepieniu)	Liczba dawek
S. pneumoniae	skoniugowana	nie	3–6	3–4
S. pneumoniae	polisacharydowa	nie	po zakończonym cyklu szczepionki skoniugowanej	1–2
H. influenzae typ b	skoniugowana	nie	6–12	3
N. meningitidis	Skoniugowana	nie	6–12	1–2
Tężec	toksoid	nie	6–12	3
Błonica	toksoid	nie	6–12	3
Krztusiec	acelularna	nie	6–12	3
Gruźlica	BCG	tak	przeciwwskazana	–
Dur brzuszny	inaktywowana	nie	brak danych nt bezpieczeństwa	–

* warunkiem rozpoczęcia szczepień jest rekonstytucja układu odporności oraz brak cech zespołu GVHD

Tab. 15.2. Szczepienia przeciw zakażeniom bakteryjnym rekomendowane u pacjentów po przeszczepieniu szpiku* [Tomblyn i wsp. 2009]

W zakresie profilaktyki zakażeń bakteryjnych w okresie wysokodozowanej chemioterapii oraz w ciągu 2 tygodni po zabiegu przeszczepienia szpiku personelowi zaleca się szczególną staranność podczas wykonywania procedur medycznych, w tym restrykcyjne przestrzeganie higieny rąk opartej na alkoholowym środku do dezynfekcji stosowanym przed założeniem i po użyciu rękawic ochronnych. Dodatkowe procedury izolacji kontaktowej i specjalne postępowanie dotyczą pacjentów skolonizowanych lub zakażonych drobnoustrojami alarmowymi, jak np. MRSA, VRE, *Klebsiella* ESBL, KPC, *Pseudomonas*. Stosowanie profilaktyki antybiotykowej u pacjentów po przeszczepieniu szpiku jest zalecane we wczesnej fazie, począwszy od dnia zabiegu do momentu ustąpienia neutropenii zgodnie z lokalną sytuacją epidemiologiczną. W profilaktyce antybiotykowej nie powinno się rutynowo stosować antybiotyków o szerokim spektrum, jak również rekomendowanych do specyficznej terapii, np. karbapenemów (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) czy glikopeptydów (wankomycyna, teikoplanina). Nie zaleca się również rutynowego stosowania wlewów dożylnych immunoglobulin jako profilaktyki infekcji w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu. Takie po-

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 240

stępowanie można rozważyć u pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie hipogammaglobulinemią, przy czym należy podkreślić, że czas połowicznego rozpadu immunoglobulin u pacjentów po przeszczepieniu szpiku jest skrócony do około 10 dni, co wskazuje na konieczność częstszego ich podawania w tej grupie pacjentów, przy czym należy kierować się stężeniem IgG w surowicy, które powinno być utrzymywane powyżej 400 mg/dl. W okresie późniejszym, po 3 miesiącach od przeszczepienia szpiku, rekomenduje się profilaktykę antybiotykową przeciw *Streptococcus pneumoniae* tylko u pacjentów z przewlekłym GVHD, natomiast nie rekomenduje się wlewów dożylnych immunoglobulin z wyjątkiem pacjentów z hipogammaglobulinemią [Tomblyn i wsp. 2009, Meisel i wsp. 2007].

Zakażenia pneumokokowe należą do najcięższych powikłań bakteryjnych, roczna częstość ich występowania oceniana jest na około 8/1000 pacjentów po przeszczepieniu szpiku i wzrasta do 20/1000 u pacjentów z przewlekłym zespołem GVHD. Zapobieganie tym zakażeniom obejmuje profilaktykę antybiotykową w pierwszym okresie u pacjentów z zespołem GVHD oraz z hipogammaglobulinemią. Preferowane antybiotyki to penicylina lub jej pochodne (np. ampicylina, amoksycylina) – zgodnie z lokalną sytuacją epidemiologiczną. Szczepionki przeciw pneumokokom dostępne są obecnie w dwóch grupach preparatów – skoniugowane z białkiem nośnikowym oraz polisacharydowe. Szczepionki skoniugowane są bardziej immunogenne niż polisacharydowe, jednak obejmują węższe spektrum antygenów pneumokokowych (10 lub 13 *vs* 23). Z tego względu zaleca się szczepienia przeciw pneumokokom przy użyciu szczepionek skoniugowanych i polisacharydowych, podawanych w schematach hybrydowych, tj. po pełnym cyklu szczepionki skoniugowanej należy podać szczepionkę polisacharydową. Wskazany jest schemat 3-dawkowy z użyciem szczepionki skoniugowanej, a następnie podanie jednej lub dwóch dawek szczepionki polisacharydowej. Moment rozpoczęcia szczepień przeciw pneumokokom nie jest jednoznacznie ustalony – zależnie od indywidualnych parametrów immunologicznych rekomenduje się rozpoczęcie szczepień nie wcześniej niż 6–9 miesięcy po przeszczepieniu szpiku, chociaż w jednym z badań rozpoczynano te szczepienia już w 3 miesiące po zabiegu i obserwowano korzystne wyniki takiego postępowania [Tomblyn i wsp. 2009, Meisel i wsp. 2007, Cordonnier i wsp. 2008].

Paciorkowce zieleniące (*Streptococcus viridans*) najczęściej występują jako flora kolonizująca błonę śluzową jamy ustnej pacjenta, stąd też mogą być przyczyną ciężkich zakażeń z bakteryjnym zapaleniem wsierdzia, opon mózgowo-rdzeniowych lub sepsą. Ponieważ nie istnieje swoista immunoprofilaktyka, należy zapewnić pacjentom właściwą higienę jamy ustnej, jak również sanację uzębienia przed przeszczepieniem, ewentualne stosowanie osłonowej antybiotykoterapii, np. klindamycyną, przy zabiegach w obrębie jamy ustnej podczas immunosupresji.

Zakażenia *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) w wyniku stosowania powszechnych szczepień u dzieci do 5 lat stały się rzadkim zjawiskiem wśród osób zdrowych. Jednak u pacjentów leczonych immunosupresyjnie szczepienia przeciw Hib są zalecane ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia oraz wysoką skuteczność szczepionek skoniugowanych. W przypadku bezpośredniego kontaktu seronegatywnego pacjenta z chorym na inwazyjną postać zakażenia Hib wskazane jest zastosowanie chemioprofilaktyki, np. ceftriaksonem lub ryfampicyną w celu redukcji ryzyka wtórnego zakażenia [Tomblyn i wsp. 2009].

Zakażenia meningokokowe dotyczą każdej grupy wiekowej i mogą przebiegać w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a także sepsy, która jest obar-

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 241

czona wysoką śmiertelnością. W zakresie profilaktyki zakażeń meningokokowych istnieją podobnie jak w przypadku pneumokoków dwie grupy preparatów, to jest szczepionki skoniugowane z białkami nośnikowymi oraz polisacharydowe. Obecnie na rynku medycznym dostępne są szczepionki skoniugowane 4-walentne (przeciw czterem serogrupom meningkokoków – A, C, W, Y135) oraz monowalentne przeciw serogrupie C. Szczepionki skoniugowane wzbudzają silniejszą odpowiedź immunologiczną i są zalecane do stosowania u pacjentów po przeszczepieniu szpiku. Szczepionki polisacharydowe zapewniają kilkuletnią odporność i wymagają rewakcynacji [Tomblyn i wsp. 2009].

Zakażenia wywołane przez *Bordetella pertussis* (krztusiec) są w dalszym ciągu w wielu krajach problemem epidemiologicznym występującym w zdrowej populacji mimo powszechnych szczepień u dzieci i młodzieży. Krztusiec jako choroba o wysokiej zakaźności wymaga dużej czujności diagnostycznej i stosowania profilaktyki antybiotykowej po ekspozycji na czynne zakażenie. Wszyscy pacjenci po przeszczepieniu szpiku powinni mieć wykonane szczepienia przy zastosowaniu acelularnej szczepionki przeciw krztuścowi po roku od zabiegu. W praktyce szczepienie to łączy się z uodpornieniem przeciw błonicy i tężcowi. Dostępne są dwa typy szczepionek, zawierające większą dawkę antygenu błoniczego (DT) lub mniejszą (Td). W większości rekomendacji zaleca się stosowanie u dorosłych szczepionek z komponentą acelularną przeciw krztuścowi i mniejszą zawartością antygenu (Tdap). Na rynku medycznym są dostępne szczepionki dla dzieci DTaP, które preferuje się po przeszczepieniu szpiku ze względu na ryzyko niedostatecznej odpowiedzi poszczepiennej w przypadku stosowania słabszej szczepionki. Biorcy przeszczepów powinni być traktowani jak osoby nigdy nieszczepione i otrzymywać pełną serię szczepień, tak jak niemowlęta. Jednak szczepionki z dużą zawartością antygenu błoniczego i krztuścowego nie są dopuszczone do stosowania u dorosłych ze względu na działania niepożądane, w związku z tym wymagane jest ustalenie przez grupy eksperckie lokalnych lub narodowych wytycznych.

Profilaktyka gruźlicy jest ściśle związana z lokalną sytuacją epidemiologiczną, ponieważ narażenie na prątki występujące w otoczeniu pacjenta po przeszczepieniu jest głównym czynnikiem ryzyka zachorowania. Zapadalność na gruźlicę jest 10-krotnie niższa u biorców szpiku w porównaniu z biorcami innych narządów, co wiąże się z krótszym okresem immunosupresji oraz szybszym powrotem funkcji limfocytów T, które są w głównej mierze odpowiedzialne za odporność przeciw gruźlicy. Dodatkowe czynniki ryzyka zakażenia prątkiem gruźlicy w okresie poprzeszczepowym to białaczka jako choroba podstawowa, radioterapia całego ciała, przeszczep alogeniczny, leczenie z powodu przewlekłego GVHD. W procedurze prewencyjnej rutynowo wskazane jest zebranie wywiadu w kierunku kontaktu lub przechorowania gruźlicy w przeszłości oraz wykonanie testu tuberkulinowego lub swoistego testu wyrzutu interferonu gamma (np. test Quantiferon). Interpretacja wyniku testu tuberkulinowego musi w Polsce uwzględniać fakt powszechnych szczepień przeciw gruźlicy jeszcze kilka lat temu obejmujących młodzież. W takich przypadkach wynik testu tuberkulinowego może być fałszywie dodatni i nie wskazuje na zakażenie prątkiem gruźlicy. Wykonanie testu wyrzutu interferonu gamma nie jest także ostatecznym potwierdzeniem, gdyż wynik negatywny nie wyklucza zakażenia. W związku z tym u wszystkich pacjentów z dodatnim testem tuberkulinowym lub pozytywnym wywiadem w kierunku gruźlicy konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki w kierunku gruźlicy. Szczepienie przeciw gruźlicy jest jednak przeciwwska-

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 242

zane u zdrowych dorosłych, jak również u kandydatów na biorców i po przeszczepieniu szpiku. Bez względu na wiek u pacjentów leczonych immunosupresyjnie istnieje ryzyko uogólnionego zakażenia prątkiem bydlęcym stosowanym w dostępnej szczepionce przeciw gruźlicy [Tomblyn i wsp. 2009, Targeted tuberculin 2000].

Zakażenia wirusowe

Szczegółowe zasady stosowania szczepionek przeciwwirusowych zawarte są w tab. 15.3 [Tomblyn i wsp. 2009].

Profilaktyka zakażeń wirusem polio w Polsce dotyczy wszystkich dzieci począwszy od 3. miesiąca życia, a nowe przypadki tej choroby nie są zgłaszane od ponad 10 lat. Niezależnie od tak korzystnej sytuacji epidemiologicznej po przeszczepieniu szpiku rekomendowane są szczepienia przy użyciu trójwalentnej szczepionki zawierającej inaktywowane wirusy (IPV).

Prewencja zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) nie wymaga rutynowych testów w kierunku markerów serologicznych, które powinny być wdrożone w przypadku objawów ostrego zapalenia wątroby. W przypadku dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał w klasie IgM przeszczepienie powinno być odroczone ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby w okresie przygotowania farmakologicznego do zabiegu. Szczepionki dostępne na rynku zawierają inaktywowanego wirusa HAV i są wysoce immunogenne po podaniu dwóch dawek.

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepieniu szpiku mogą mieć poważny przebieg. Do zainfekowania może dojść w wyniku przeniesienia wirusa od zakażonego dawcy lub poprzez produkty krwiopochodne. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B po przeszczepieniu może dojść do reaktywacji procesu. Czynnikami ryzyka reaktywacji przewlekłego lub utajonego zakażenia są wysokie dawki steroidów. Z tego względu rutynowe badanie w kierunku serologicznych markerów zakażenia HBV jest zalecane u dawcy i biorcy (HbsAg, przeciwciała anty-HBs i anty-HBc). Biorcy i dawcy z dodatnim wynikiem w kierunku przeciwciał anty-HBc powinni mieć oznaczone również HBV DNA ze względu na możliwość utajonego lub przewlekłego zakażenia. Biorcy seronegatywni powinni być zaszczepieni przed zabiegiem w schemacie 0–1–6 miesięcy lub przyspieszonym 0–1––3–12 miesięcy, lub skróconym 0–7–21 dni oraz czwarta dawka po 12 miesiącach. Jeśli po szczepieniu stężenie przeciwciał anty-HBs jest niższe niż 10 IU/l, wskazane jest podanie swoistej immunoglobuliny (HBIG) w dawce 0,06 ml/kg bezpośrednio przed zabiegiem. Po przeszczepieniu, po rekonstytucji układu odporności wskazane jest wykonanie pełnego szczepienia przeciw HBV w schemacie 3- lub 4-dawkowym. Szczepienie jest wskazane u pacjentów seronegatywnych w zakresie markerów HBsAg i anty-HBs. Szczepienie należy wykonać również u pacjentów seropozytywnych w zakresie anty-HBcAb ze względu na redukcję ryzyka reaktywacji utajonego zakażenia po przeszczepieniu szpiku [Tomblyn i wsp. 2009].

Swoista prewencja zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) nie jest dostępna, ale należy podkreślić, że zakażenie HCV u biorcy przeszczepu szpiku może być związane z ryzykiem szybszego rozwoju przewlekłej niewydolności wątroby w stosunku do pozostałej populacji. Z tego względu biorcy i dawcy powinni być rutynowo badani w kierunku serologicznych markerów zakażenia (przeciwciała anty-HCV, HCV-RNA) oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). W przypadku

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 243

Choroba	Typ szczepionki	Zawartość żywych drobnoustrojów	Czas rozpoczęcia szczepień (miesiące po przeszczepieniu)	Liczba dawek
Polio	inaktywowana	nie	6–12	3
WZW A	inaktywowana	nie	6–12	2
WZW B	podjednostkowa	nie	6–12	3
Grypa	podjednostkowa	nie	4–6 (corocznie)	1–2
Odra	skojarzona (MMR)	tak	24–48	1–2
Świnka	skojarzona (MMR)	tak	24–48	1–2
Różyczka	skojarzona (MMR)	tak	24–48	1–2
Ospa wietrzna	atenuowana	tak	brak danych nt bezpieczeństwa	–
Brodawczak ludzki (HPV)	rekombinowana	nie	brak danych nt bezpieczeństwa	–
Żółta gorączka	atenuowana	tak	brak danych nt bezpieczeństwa	–
Wścieklizna	inaktywowana	nie	dopuszczalna w przypadku ekspozycji	3
Kleszczowe zapalenie mózgu	inaktywowana	nie	brak danych nt bezpieczeństwa	–
Półpasiec	atenuowana	tak	brak danych nt bezpieczeństwa	–

* warunkiem rozpoczęcia szczepień jest rekonstytucja układu odporności oraz brak cech zespołu GVHD

Tab. 15.3. Szczepienia przeciw zakażeniom wirusowym rekomendowane u pacjentów po przeszczepieniu szpiku* [Tomblyn i wsp. 2009]

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 244

ostrego zakażenia wczesna terapia przeciwwirusowa może przynieść korzystne efekty – podobnie jak u osób bez schorzeń towarzyszących [McHutchison 2009].

Postępowanie prewencyjne w zakresie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) obejmuje rutynowe badania markerów serologicznych u biorców (przeciwciała anty-VZV w klasie IgG). U pacjentów seronegatywnych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności w celu uniknięcia kontaktu z chorymi, a u osób z otoczenia, które nie chorowały na ospę wietrzną, zaleca się wykonanie szczepień przy użyciu szczepionki zawierającej żywego atenuowanego wirusa. Ze względu na potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa szczepionkowego z osoby zaszczepionej na osobę po ciężkim leczeniu immunosupresyjnym konieczne jest zakończenie tych szczepień na 4–6 tygodni przed rozpoczęciem terapii przygotowawczej do zabiegu przeszczepienia szpiku, mimo że dotychczas nie opisano ciężkich zakażeń wywołanych przez wirusa szczepionkowego u pacjentów z immunosupresją. Ponadto wirus wykazuje wrażliwość na acyklowir. W przypadku ekspozycji seronegatywnych pacjentów po przeszczepieniu na wirusa VZV wskazane jest niezwłoczne podanie swoistej immunoglobuliny (nie później niż do 96 godzin od kontaktu; VZIG). U pacjentów seropozytywnych rekomendowana profilaktyka acyklowirem dotyczy pierwszego roku po przeszczepieniu. Alternatywnie, jeśli preparat immunoglobulin jest niedostępny, możliwe jest zastosowanie leków przeciwwirusowych. Szczepienia przeciw ospie wietrznej i półpaścowi u biorców przeszczepów są przeciwwskazane do czasu uzyskania pełnej rekonstytucji układu odporności i zakończenia terapii immunosupresyjnej [Tomblyn i wsp. 2009].

Prewencja zakażeń wirusami oddechowymi (*Influenza*, *Respiratory Syncytial Virus*, *Human Metapneumovirus*, *Parainfluenza*) obejmuje procedury izolacji kropelkowej w szpitalu oraz swoistą profilaktykę przeciw grypie przy użyciu szczepionek trójwalentnych wykonywanych corocznie przed sezonem grypowym zarówno u pacjentów, jak i ich najbliższego otoczenia. Sezonowe szczepienia przeciw grypie są zalecane wszystkim kandydatom do przeszczepienia szpiku i biorcom przeszczepów, przy użyciu szczepionki inaktywowanej (w Europie dystrybuowane są tylko takie szczepionki, w USA i Kanadzie dostępna jest donosowa szczepionka zawierająca żywe atenuowane wirusy). Jeśli szczepienia są rozpoczynane przed upływem 6 miesięcy od przeszczepienia, konieczne jest podanie drugiej dawki szczepionki.

Mimo że jest to jedno z najgroźniejszych powikłań immunosupresji, immunoprofilaktyka zakażeń CMV nie jest dostępna. Każdy pacjent przygotowywany do zabiegu przeszczepienia szpiku wymaga oceny wyjściowego stanu odporności przeciw CMV. Ocena ryzyka nowego zakażenia lub reaktywacji zakażenia CMV po przeszczepieniu powinna być przeprowadzona w oparciu o indywidualne markery serologiczne. Wirus jest okresowo wydalany przez osoby z prawidłową i obniżoną odpornością poprzez błony śluzowe jamy ustnej i gardła oraz narządów moczowo-płciowych. U pacjentów seronegatywnych w okresie przed i po przeszczepieniu ryzyko zakażenia CMV jest niskie, mimo to rutynowo zaleca się, aby seronegatywni pacjenci otrzymywali produkty krwiopochodne od seronegatywnych dawców lub by alternatywnie stosowano produkty krwiopochodne filtrowane, co eliminuje problem poszukiwania seronegatywnych dawców. Obecnie w Polsce filtracja produktów krwiopochodnych jest obligatoryjna w przypadku ich stosowania u pacjentów z immunosupresją. Dodatkowo dla pacjentów z immunosupresją zaleca się metodę inaktywacji przy użyciu ryboflawiny i promieniowania UV (osocze świeżo mrożone i płytki krwi), które eliminuje wszelkie skażenia biologiczne poprzez zniszczenie

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 245

kwasów rybonukleinowych. Rekomendowany program wczesnej profilaktyki CMV obejmuje podawanie leku przeciwwirusowego przez pierwsze trzy miesiące po przeszczepieniu (np. gancyklowir, acyklowir, walacyklowir). Nie zaleca się stosowania dożylnych wlewów immunoglobulin jako profilaktyki CMV. W okresie poprzeszczepowym wskazane jest monitorowanie markerów ostrego zakażenia CMV z użyciem najbardziej czułych metod detekcji (CMVpp65 w leukocytach, CMV DNA lub CMV RNA oraz hodowla wirusa z moczu, śliny, krwi lub popłuczyn oskrzelowych). U pacjentów po przeszczepieniu szpiku możliwa jest więcej niż jedna reaktywacja zakażenia CMV, szczególnie u pacjentów z zespołem przewlekłego GVHD lub otrzymujących steroidy, z niską liczbą limfocytów T CD4, seropozytywnych biorców organów od seronegatywnych dawców.

Profilaktyka zakażeń wirusami *Herpes simplex* (HSV) obejmuje rutynowe badania markerów serologicznych u biorców (przeciwciała anty-HSV w klasie IgG). U pacjentów seronegatywnych zalecenia obejmują prewencję kontaktów z potencjalnymi źródłami zakażenia. U pacjentów seropozytywnych wskazana jest profilaktyka z zastosowaniem acyklowiru we wczesnym okresie po przeszczepieniu, którą rozpoczyna się w okresie przygotowawczym do zabiegu. Profilaktyka przeciwwirusowa acyklowirem może być również rozważona u pacjentów z częstymi spontanicznymi nawrotami zakażenia HSV [Tomblyn i wsp. 2009, Erard i wsp. 2007].

REKOMENDACJE DLA OTOCZENIA PACJENTÓW PODDAWANYCH PRZESZCZEPIENIU SZPIKU

Domownicy i inne osoby z bliskiego otoczenia biorców przeszczepu, które otrzymują szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów, nie wymagają żadnych środków ostrożności. W przypadku przyjmowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje konieczne jest wdrożenie szczególnych zasad ostrożności. O ile jest to możliwe, zalecane jest zastąpienie u tych osób szczepionek zawierających żywe drobnoustroje ich odpowiednikami zawierającymi martwe drobnoustroje lub wybrane antygeny. Obecnie jest to możliwe w stosunku do szczepionki przeciw polio (OPV zamiana na IPV) i grypie (w Polsce dostępne są tylko szczepionki inaktywowane). W pozostałych przypadkach zaleca się izolację pacjenta od zaszczepionej osoby na 4–6 tygodni, co dotyczy szczepionek przeciw polio (OPV), rotawirusom, półpaścowi, ospie wietrznej, różyczce, odrze, śwince [Tomblyn i wsp. 2009].

PODSUMOWANIE

Zakażenia są poważnym problemem zwiększającym ryzyko powikłań i zgonu u pacjentów ze szpiczakiem leczonych wysokodozowaną chemioterapią oraz biorców przeszczepu szpiku. Dzięki rozwojowi metod leczenia immunosupresyjnego za-

r15_:Layout 1 2010-07-12 11:19 Strona 246

stosowanie szczepień w swoistej profilaktyce zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu szpiku staje się coraz szersze. Mimo powszechnie dostępnych rekomendacji, opartych na wynikach badań klinicznych, szczepienia ochronne u pacjentów leczonych wysokodozowaną chemioterapią wspartą przeszczepieniem szpiku kostnego nie stały się jeszcze rutynowym postępowaniem w ośrodkach zajmujących się tymi chorymi. Szersze rozpowszechnienie tych wytycznych jest wskazane, ponieważ szczepienia ochronne są jedną z najbardziej bezpiecznych i skutecznych interwencji w zapobieganiu chorobom zakaźnym, zarówno w populacji ogólnej, jak i w grupach ryzyka.

Piśmiennictwo

Bahanova V., Brunstein C., Burns L. i wsp. *Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma*. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 237–244.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. MMWR 1999; 48: 1–66.

Cordonnier C., Labopin M., Chesnel V. i wsp. *Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) after the 7-valent conjugate vaccine (PCV7) in allogeneic stem cell transplant (SCT) recipients: results of the EBMT*. Blood 2008; 112: 350–355.

Erard V., Guthrie K.A., Varley C. i wsp. *One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation*. Blood 2007; 110: 3071–3077.

Geddes M., Storek J. *Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation*. Best Pract Res Clin Haematol 2007; 20: 329–348.

Ljungman P., Cordonnier C., de Bock R. i wsp. *Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 455–460.

Ljungman P., Engelhard D., de la Camara R. i wsp. *Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT*. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 737–746.

Ljungman P., Fridell E., Lönnqvist B. i wsp. *Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine*. J Infect Dis 1989; 159: 610–615.

McHutchison J., Lawitz E., Shiffman M. i wsp. *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. N Engl J Med 2009; 361 (6): 580–593.

Meisel R., Kuypers L., Dirksen U. i wsp. *Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Blood 2007; 109: 2322–2326.

Molrine D., Hibberd P. *Vaccines for Transplant Recipients*. Infect Dis Clin North America 2001; 15 (1): 273–305, xii.

Pauksen K., Duraj V., Ljungman P. i wsp. *Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 1992; 9: 427–432.

Savani B., Rezvani K., Mielke S. i wsp. *Factors associated with early molecular remission after T cell--depleted allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia*. Blood 2006; 107: 1688––1695.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR.

Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. i wsp. *Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective*. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143–1238.

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 247

16

Katarzyna Pudełek, Marian Reinfuss

Radioterapia radykalna i paliatywna w szpiczaku plazmocytowym

Radical and palliative radiotherapy in plasma cell myeloma

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 248

Streszczenie

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia radykalnego chorych na odosobnionego szpiczaka plazmocytowego w lokalizacji kostnej i pozakostnej. Paliatywna radioterapia odgrywa istotną rolę w przypadkach zagrażających złamaniem patologicznym i kompresją rdzenia kręgowego.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, radioterapia.

Abstract

Radiation therapy is the standard treatment for solitary plasmocytoma of the bone and for extramedullary plasmocytoma. Palliative radiotherapy is of great importance in patients with multiple myeloma, especially in case of impending pathologic fracture and spinal cord compression.

Key words: plasma cell myeloma, radiotherapy.

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 249

Radioterapia odgrywała w przeszłości zasadniczą rolę w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Wraz z rozwojem skutecznych metod leczenia, opartych na chemioterapii i przeszczepach komórek macierzystych krwi obwodowej, rola radioterapii w szpiczaku plazmocytowym uległa ograniczeniu. Obecnie radioterapia jest podstawową metodą radykalnego leczenia chorych na odosobnionego szpiczaka plazmocytowego w lokalizacji kostnej i pozakostnej oraz jedną z metod leczenia paliatywnego [Gertz i wsp. 2007, Hadgson i wsp. 2008, Rajkumar 2008, Shrieve 2002].

ODOSOBNIONY SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytowy stanowi około 10% wszystkich przypadków nowotworów plazmocytowych, w tym 6–8% stanowi odosobniony szpiczak kostny, a 2–4% szpiczak pozakostny. Pierwotny pozakostny szpiczak plazmocytowy w 80–90% przypadków rozwija się w obrębie górnego odcinka dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Najczęściej lokalizuje się w jamie nosowej, nosowej części gardła i zatokach przynosowych. Pierwotny odosobniony szpiczak kostny rozwija się głównie w trzonach kręgów i kościach miednicy [Gertz i wsp. 2007].

Wyniki radioterapii chorych na szpiczaka odosobnionego są znacznie lepsze w lokalizacji pozakostnej. Przeżycie bez objawów progresji choroby po radykalnym leczeniu napromienianiem wynosi 70% u chorych na szpiczaka pozakostnego – w porównaniu z 30% u chorych na szpiczaka kostnego. Ze względu na znaczny odsetek progresji choroby do postaci uogólnionej (10–30% szpiczaka pozakostnego i 50–60% szpiczaka kostnego) wysoki odsetek wyleczalności miejscowej po zastosowaniu radykalnej radioterapii (70–95%) nie przekłada się na równie wysokie wyniki dziesięcioletniego przeżycia całkowitego (30–50%) [Badzio i wsp. 2003, Chao i wsp. 2005, Dagan i wsp. 2009, Hadgson i wsp. 2008, Holland i wsp. 1992, Mayr i wsp. 1990, Munshi i wsp. 2008, Ozsahin i wsp. 2006, Tsang i wsp. 2001]. Dlatego też odosobniony szpiczak kostny wydaje się wczesną postacią szpiczaka mnogiego. Badania RM potwierdzają obecność mnogich bezobjawowych zmian kostnych u 29–50% chorych z rozpoznaniem odosobnionego szpiczaka plazmocytowego kości [Gertz i wsp. 2007].

Radykalna radioterapia pierwotnego odosobnionego szpiczaka kostnego

Pierwotny szpiczak kostny występuje dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, mediana wieku występowania tego nowotworu wynosi 55 lat, dotyczy on najczęściej trzonów kręgów i poza objawami bólowymi wywołuje objawy ucisku nerwów i rdzenia kręgowego. Leczeniem z wyboru jest radykalna radioterapia [Dmoszyńska i wsp. 2009, Gertz i wsp. 2007, Hadgson i wsp. 2008].

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 250

Wskazaniem do radykalnego leczenia napromienianiem jest stwierdzenie odosobnionego szpiczaka kostnego w badaniu TK lub RM, potwierdzonego badaniem histopatologicznym materiału pobranego z kości przy jednoczesnym wykluczeniu szpiczaka mnogiego. Badania obrazowe (TK lub RM) pozwalają również na określenie obecności i wielkości pozakostnego nacieku otaczających tkanek miękkich [Gertz i wsp. 2007].

Przeciwwskazaniami do radykalnej radioterapii są: uogólnienie procesu nowotworowego, zły stan ogólny chorego, obecność ropnych procesów zapalnych w obszarze napromieniania.

Obszar napromieniania obejmuje ognisko pierwotne w kości wraz z obszarem naciekowych otaczających tkanek miękkich z marginesem tkanek prawidłowych (2–3 cm), pozwalającym na podanie planowanej dawki terapeutycznej na guz pierwotny. Niektórzy autorzy proponują napromienianie całej zajętej kości w celu objęcia jamy szpikowej [Gertz i wsp. 2007]. Decyzja odnośnie do wielkości obszaru napromieniania podejmowana jest w zależności od lokalizacji guza pierwotnego i obecności sąsiadujących narządów krytycznych.

Techniki radioterapii wykorzystywane w leczeniu radykalnym szpiczaka to zazwyczaj techniki wielopolowe, konformalne lub bardziej zaawansowane techniki z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), z zastosowaniem planowania trójwymiarowego w oparciu o obrazy uzyskane z tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, a nawet PET. Pozwalają one na uzyskanie optymalnego rozkładu wysokiej dawki w obszarze napromieniania z jednoczesnym ograniczeniem dawki na narządy krytyczne. Do leczenia wykorzystuje się promieniowanie wysokoenergetyczne. Planowanie i realizacja planu leczenia wymagają wykwalifikowanego i doświadczonego zespołu złożonego z radioterapeuty, fizyka, radiologa i techników radioterapii.

Proces planowania leczenia rozpoczyna się od ułożenia i unieruchomienia pacjenta w pozycji terapeutycznej, wstępnego wyznaczenia obszaru napromieniania (symulacja wstępna) i wykonania warstw tomografii komputerowej co 2,5–5 mm. Radioterapeuta wyznacza na warstwach tomografii:

- obszar guza pierwotnego (GTV, *gross tumour volume*), czyli objętość guza dającą się ustalić dostępnymi metodami diagnostycznymi,
- kliniczny obszar napromieniania (CTV, *clinical target volume*), czyli objętość guza pierwotnego powiększoną o margines obejmujący teren zagrożony rozrostem nowotworu,
- planowany obszar napromieniania (PTV, *planning treatment volume*), czyli obszar kliniczny powiększony o margines umożliwiający podanie na obszar kliniczny zaplanowanej dawki promieniowania po uwzględnieniu czynników klinicznych i terapeutycznych, takich jak: ruchomość narządów w obszarze napromieniania, zmiana rozmiarów lub kształtu narządów, zmiana w geometrii wiązki i stopień powtarzalności ułożenia chorego.

Określone zostają narządy krytyczne i właściwe dla nich dawki tolerancji, które nie mogą zostać przekroczone w trakcie leczenia ze względu na wysokie ryzyko powikłań ze strony tych narządów. Narządy te wchodzą w obszar napromieniania (IV, *irradiated volume*), który otrzymuje dawkę istotną z punktu widzenia ryzyka odczynów popromiennych i tolerancji zdrowych tkanek. Dalszy etap polega na ustaleniu przy współpracy z fizykiem medycznym techniki leczenia, energii promieniowania, doboru ilości i kierunku wiązek terapeutycznych, zastosowania osłon i kolimatora wielolistkowego –

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 251

w celu uzyskania optymalnego rozkładu dawki. Zaakceptowany przez radioterapeutę plan leczenia podlega resymulacji i wdrożeniu do realizacji za pośrednictwem systemu planowania leczenia, a następnie regularnym kontrolom dozymetrycznym i obrazowym. Pacjent wyraża świadomą zgodę na leczenie, informowany jest o możliwości wystąpienia wczesnych odczynów popromiennych (w czasie napromieniania i bezpośrednio po nim – do 6 miesięcy od leczenia) i późnych powikłań (w czasie powyżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia; objawy mogą pojawiać się wiele lat po leczeniu). Powikłania późne mogą być rozpoznane po wykluczeniu nawrotu choroby nowotworowej lub innych zmian chorobowych.

Dawka całkowita w radykalnym leczeniu napromienianiem waha się od 40 do 50 Gy w 20–25 frakcjach (konwencjonalnie frakcjonowana 1,8–2 Gy), podawanych w czasie 4–5 tygodni; średnia dawka wynosi 45 Gy w czasie 4,5 tygodnia. Dawka ta pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczalności miejscowej – odsetek nawrotów miejscowych po radykalnej radioterapii waha się w przedziale 4–11% [Dimopoulos i wsp. 1992, Dmoszyńska i wsp. 2009, Gertz i wsp. 2007, Liebross i wsp. 1998].

Radykalna radioterapia pierwotnego szpiczaka pozakostnego

Odosobniony szpiczak pozakostny występuje 2–3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, głównie w wieku pomiędzy 40.–65. rokiem życia; lokalizuje się w górnych drogach oddechowych i pokarmowych, najczęściej w nosogardle, migdałkach, zatokach przynosowych i jamie nosowej. Szpiczaka pozakostnego spotyka się również w skórze, płucach, śledzionie i węzłach chłonnych, w drogach moczowo-płciowych i piersiach. U 10–15% chorych stwierdza się przerzuty do regionalnych szyjnych węzłów chłonnych; sporadycznie stwierdza się powiększone węzły chłonne, bez obecności badalnego klinicznie ogniska pierwotnego. Leczeniem z wyboru jest radioterapia; wskazania, przeciwwskazania oraz metody planowania i realizacji napromieniania odpowiadają tym stosowanym w przypadku pierwotnego szpiczaka kostnego[Dmoszyńska 2009, Hadgson i wsp. 2008].

Obszar i technika napromieniania zasadniczo odpowiadają obszarom i technikom radioterapii dla innych nowotworów nabłonkowych w danej lokalizacji. Obszar napromieniania obejmuje na ogół ognisko pierwotne i regionalne węzły chłonne. I tak na przykład w przypadku szpiczaka zlokalizowanego w górnym piętrze krtani obszar napromieniania obejmuje krtań i węzły chłonne szyjne górne i środkowe [Nowak-Sadzikowska i wsp. 1998, Weiss i wsp. 1998]. Stosuje się technikę konformalną z planowaniem trójwymiarowym napromieniania dwiema wiązkami przeciwstawnymi; w przypadku konieczności napromieniowania większej objętości tkanek i większej liczby węzłów chłonnych stosuje się technikę monoizocentryczną lub modulacji intensywności dawki, z ograniczeniem dawki na narządy krytyczne, przede wszystkim rdzeń kręgowy.

Dawka całkowita w radykalnej radioterapii wynosi od 35 Gy w 15 frakcjach do 45 Gy w 15–24 frakcjach. Po radykalnym leczeniu napromienianiem szpiczaka pozakostnego wznowę miejscową stwierdzano u 7–17% chorych. Dzięki stosunkowo niskiej częstości uogólnienia choroby uzyskuje się w badaniach wysoki odsetek przeżyć całkowitych rzędu 58–92%, a mediana przeżycia wynosi 5–10 lat [Chao i wsp. 2005, Creach i wsp. 2009, Ozsahin i wsp. 2006, Soesan i wsp. 1992].

W przypadku wystąpienia wznowy miejscowej po radykalnym leczeniu napromienianiem zarówno szpiczaka pozakostnego, jak i kostnego właściwie nie ma możliwości powtórnego napromieniania dawką radykalną tej samej okolicy ze względu na wysokie

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 252

ryzyko ciężkich powikłań ze strony narządów krytycznych i tkanek prawidłowych. Postępowaniem z wyboru jest wówczas leczenie chirurgiczne lub chemioterapia. W wyjątkowych przypadkach, gdy nie ma możliwości leczenia innymi metodami, można rozważyć powtórne napromienianie ograniczonego obszaru zmniejszonymi dawkami frakcyjnymi – o ile od pierwotnego leczenia upłynął odpowiedni okres. Należy jednak wziąć pod uwagę, że napromienianie to jest obciążone wyższym ryzykiem powikłań popromiennych przy jednoczesnym zmniejszeniu skuteczności leczenia wskutek podania niższej równoważnej biologicznie dawki.

SZPICZAK MNOGI

Napromienianie całego ciała lub sekwencyjne napromienianie połowy ciała w szpiczaku mnogim

W okresie przed stosowaniem chemioterapii wysokodawkowej rozwijano techniki wielkopolowe napromieniania w szpiczaku plazmocytowym, takie jak napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*) lub sekwencyjne napromienianie połowy ciała (HBI, *half body irradiation*). Wraz z rozwojem metod przeszczepu szpiku ze względu na relatywnie wysoką promieniowrażliwość komórek szpiczakowych napromienianie całego ciała było integralną częścią schematów przygotowujących do przeszczepu. Z czasem napromienianie całego ciała zastępowano sekwencyjnym napromienianiem połowy ciała – szczególnie u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem, co wynikało z wyższej toksyczności radioterapii całego ciała. Jednak napromienianie sekwencyjne, a więc napromienianie dolnej połowy ciała z następowym napromienianiem górnej połowy ciała, prowadziło do ponownego rozsiewu komórek nowotworowych z obszaru nienapromienionego do obszaru napromienionego. Toksyczność napromieniania, a szczególnie powikłania hematologiczne stanowiły poważne ograniczenie możliwości zastosowania napromieniania całego ciała, zwłaszcza u chorych, których nie kwalifikowano do przeszczepu szpiku. Tolerancja hematologiczna różniła się u chorych w zależności od ich wieku, stanu ogólnego, wyjściowych wartości morfologii krwi i stopnia zaawansowania choroby.

W radioterapii całego ciała jako jednej z metod mieloablacji w skojarzeniu z przeszczepem autologicznym lub alogenicznym podaje się dawkę 12 Gy w 6 frakcjach (dawka frakcyjna 2 Gy) w czasie 3 dni, 2 razy dziennie z przerwą między frakcjami co najmniej 6 godzin. Ze względu na toksyczność napromieniania stosuje się również inne schematy napromieniania: 12 Gy w 8 frakcjach (dawka frakcyjna 1,5 Gy) w czasie 4 dni, 8,5 Gy w 5 frakcjach (dawka frakcyjna 1,7 Gy) w czasie 2,5 dnia [Gertz i wsp. 2007].

Wyniki przeprowadzonych badań randomizowanych oceniających skuteczność samodzielnej chemioterapii w porównaniu z chemioterapią skojarzoną z napromienianiem całego ciała, różnią się – między innymi – w zależności od zastosowanych dawek chemioterapii i radioterapii. Na podstawie badań przeprowadzonych we Francji i Kanadzie stwierdzono, że samodzielna chemioterapia jest mniej toksyczna niż leczenie skojarzone i pozwala na uzyskanie wyższego odsetka przeżyć całkowitych przy porównywalnej w obu grupach medianie czasu przeżycia bezobjawowego. Wyniki tych badań doprowadziły w wielu ośrodkach do odstąpienia od zastosowania TBI jako metody mie-

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 253

loablacji przed przeszczepem. Obserwacji tych nie potwierdziły badania hiszpańskie, które nie wykazały wyższości jednej metody nad drugą. Obecnie zastosowanie TBI w procedurach przeszczepowych jest nadal przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych, szczególnie amerykańskich, a wybór metody mieloablacji wynika często z doświadczenia danego ośrodka [Hadgson i wsp. 2008].

W niektórych ośrodkach u chorych planowanych do przeszczepu stosuje się również napromienianie konsolidacyjne dużych zmian kostnych (*bulky disease*) lub zmian pozakostnych, przed przeszczepem lub po przeszczepie, w celu maksymalnej cytoredukcji masy nowotworu. U chorych z naciekami przekraczającymi 5 cm podaje się dawkę średnio 35 Gy, uzyskując miejscowo dobry efekt leczenia [Gertz i wsp. 2007].

Paliatywna radioterapia w szpiczaku mnogim

Radioterapia w postaci uogólnionej szpiczaka jest skuteczną metodą leczenia paliatywnego u chorych ze zmianami kostnymi wywołującymi bóle, ucisk nerwów lub rdzenia kręgowego, a także u chorych z zagrażającymi złamaniami kości podporowych lub zagrażającą kompresją rdzenia kręgowego [Adamietz i wsp. 1991, Gertz i wsp. 2007, Leigh i wsp. 1993, Munshi i wsp. 2008].

Ból kostny jest najczęstszym objawem, występującym u 70% pacjentów już w chwili rozpoznania i u 95–100% chorych w zaawansowanym stadium nowotworu. Głównie jest to ból związany ze zmianami osteolitycznymi, które w przypadku szpiczaka mnogiego lokalizują się przede wszystkim w szkielecie osiowym, a więc czaszce, kręgosłupie i miednicy. W obrębie kości długich najczęściej zajęte są przynasady i trzony kości ramiennej i udowej [Dmoszyńska i wsp. 2008].

Działanie promieniowania polega na wywołaniu jonizacji w otaczającym środowisku, wskutek czego dochodzi do bezpośredniego lub pośredniego uszkodzenia DNA, zaburzenia cyklu komórkowego i śmierci komórki. Dawki promieniowania stosowane w radioterapii paliatywnej wywołują w tkance nowotworowej zmiany degeneracyjno-martwicze z następowym rozrostem kolagenu. W ogniskach litycznych zmian kostnych dochodzi do rekalcyfikacji po 3–5 tygodniach od napromieniania (maksimum w 8. tygodniu), dlatego też efektu leczenia można się spodziewać po upływie tego czasu.

W zależności od rozległości zmian kostnych i wywoływanych przez nie objawów możemy wyróżnić napromienianie ograniczonego obszaru w przypadku pojedynczych zmian kostnych oraz napromienianie połowy ciała lub zastosowanie izotopów promieniotwórczych w przypadku zmian wieloogniskowych. Szczególnymi sytuacjami klinicznymi są złamania patologiczne oraz zespoły ucisku nerwów lub rdzenia kręgowego [Reinfuss 2004].

Paliatywna radioterapia pojedynczych zmian kostnych

Paliatywna radioterapia pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi u 85% chorych, przy czym całkowite ustąpienie dolegliwości jest możliwe u 50% chorych. Teren napromieniany obejmuje ognisko w tkance kostnej wraz z obszarem nacieczonych tkanek miękkich oraz z marginesem tkanek prawidłowych. W przypadku napromieniania kręgów obowiązuje zasada objęcia obszarem napromieniania jednego kręgu powyżej i jednego poniżej zmienionego obszaru oraz wyrostków poprzecznych. Konwencjonalne zdjęcie ra-

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 254

diologiczne jest na ogół wystarczające do zaplanowania obszaru leczenia, jednak badanie RM lub TK często precyzyjnie określa naciekanie tkanek miękkich.

Stosuje się proste techniki napromieniania z wykorzystaniem jednej lub dwóch wiązek promieniowania, często z planowaniem dwuwymiarowym. W zależności od rozległości zmian napromienianie ma charakter jednorazowy lub frakcjonowany. W przypadku zmian o mniejszych wymiarach podaje się zazwyczaj jednorazowo dawki od 8 do 12 Gy [Badzio i wsp. 2003]. W radioterapii frakcjonowanej stosuje się zazwyczaj wysokie dawki frakcyjne, podając 20 Gy w 5 frakcjach (dawka frakcyjna 4 Gy), 30 Gy w 10 frakcjach (dawka frakcyjna 3 Gy) lub 24 Gy w 6 frakcjach. W szczególnych przypadkach konieczne jest zastosowanie radioterapii konwencjonalnie frakcjonowanej (dawka frakcyjna 1,8––2,5 Gy) i podanie dawki całkowitej 40–45 Gy [Hadgson i wsp. 2008, Reinfuss 2004, Stolting i wsp. 2008].

W razie potwierdzenia skuteczności napromieniania w oparciu o kryteria subiektywne (zmniejszenie dolegliwości bólowych, cofnięcie się objawów neurologicznych) lub obiektywne (zmniejszenie się ogniska kostnego lub pozakostnego w badaniach obrazowych) ocenionej po co najmniej 4 tygodniach od napromieniania, istnieje możliwość powtórzenia radioterapii hipofrakcjonowanej z zachowaniem tego samego obszaru napromienianego. W zależności od sytuacji klinicznej radioterapia może być powtórzona po 4 tygodniach lub odroczona do czasu nawrotu dolegliwości bólowych lub progresji radiologicznej [Reinfuss 2004].

Napromienianie połowy ciała

Napromienianie połowy ciała jest skuteczną metodą leczenia przeciwbólowego u chorych z rozsianymi zmianami kostnymi. Pozytywny efekt leczenia uzyskuje się u 75% chorych, z tego u 20% chorych obserwuje się całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych, a u pozostałych 80% częściowe ustąpienie bólu [Skołyszewski i wsp. 2001]. Napromienianie połowy ciała umożliwia szybkie ustąpienie dolegliwości bólowych w czasie 24–48 godzin po napromienianiu [Dmoszyńska i wsp. 2009, Reinfuss 2004].

Wskazaniem do napromieniania połowy ciała są wieloogniskowe zmiany kostne z rozsianymi objawami bólowymi i często nieokreśloną lokalizacją bólu dominującego. Z powodu wysokiego ryzyka powikłań popromiennych, takich jak popromienne zapalenie płuc, ciężka neutropenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, chorych przygotowuje się w warunkach szpitalnych poprzez nawodnienie, steroidoterapię, leki przeciwwymiotne, a w uzasadnionych przypadkach antybiotykoterapię i leki przeciwgrzybicze.

W zależności od lokalizacji zmian kostnych powodujących dolegliwości bólowe wyróżniamy napromienianie górnej, środkowej lub dolnej połowy ciała. Obszar napromieniania w radioterapii górnej połowy ciała obejmuje kości czaszki, kręgosłupa szyjnego, piersiowego i lędźwiowego do poziomu L4, żebra, mostek, kości obręczy barkowej i kończyn górnych. Obszar napromieniania środkowej połowy ciała obejmuje kręgosłup lędźwiowy i miednicę, dolnej połowy ciała – kości miednicy i kończyn dolnych [Dmoszyńska i wsp. 2009]. Należy zaznaczyć, że wyższy odsetek powikłań hematologicznych i żołądkowo-jelitowych stwierdza się u chorych, u których zastosowano napromienianie dolnej połowy ciała – ze względu na znaczną objętość jelit i szpiku kostnego objętych obszarem napromienianym.

Stosujemy technikę dwóch pól przeciwległych, przedniego i tylnego. Jednorazowa dawka napromieniania wynosi 6–8 Gy, przy czym niższą dawkę 6 Gy podajemy na górną

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 255

połowę ciała, ze względu na obecność w polu napromieniania płuc, które charakteryzują się niską dawką tolerancji, co w efekcie może prowadzić do popromiennego zapalenia płuc w okresie 2–6 miesięcy po leczeniu. W razie wskazań, pod warunkiem dobrego efektu terapeutycznego i dobrej tolerancji leczenia, istnieje możliwość napromieniania drugiej połowy ciała po okresie 6–8 tygodni [Hadgson i wsp. 2008].

Zastosowanie izotopów promieniotwórczych

Systemowe zastosowanie izotopów promieniotwórczych jest postępowaniem alternatywnym w odniesieniu do napromieniania połowy ciała, a więc wskazaniem są wielogniskowe zmiany kostne z rozsianymi objawami bólowymi i nieokreśloną lokalizacją bólu dominującego. Stosuje się je po wyczerpaniu możliwości teleradioterapii u chorych z przewidywanym okresem przeżycia co najmniej 3 miesiące, bez objawów ucisku rdzenia czy złamania patologicznego. Do podania radioizotopów kwalifikowani są chorzy z poziomem leukocytów powyżej $2{,}4 \times 10^9$/l i trombocytów powyżej 100×10^9/l.

Najczęściej stosowanymi izotopami są stront (Sr 89) i samar (Sm 153); leczenie może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, efekt przeciwbólowy uzyskuje się po 10–20 dniach i leczenie to jest skuteczne, w sensie paliatywnym, u 60–80% chorych [Reinfuss 2004].

Zastosowanie izotopów promieniotwórczych w leczeniu rozsianych zmian kostnych w przebiegu szpiczaka mnogiego ma jednak marginalne znaczenie, gdyż izotopy promieniotwórcze wykazują najwyższą skuteczność w odniesieniu do zmian osteoblastycznych, które stwierdzane są w przebiegu szpiczaka jedynie u 2% chorych.

Złamania patologiczne

Postępowaniem z wyboru u chorych ze złamaniem patologicznym kości podporowych jest leczenie chirurgiczne. Po zaopatrzeniu ortopedycznym można rozważyć uzupełniającą radioterapię pooperacyjną w zależności od wskazań i dolegliwości. Często jednak samodzielne leczenie ortopedyczne, np. wertebroplastyka lub kifoplastyka, powoduje szybkie ustąpienie dolegliwości bólowych i objawów neurologicznych, uruchomienie oraz poprawę stanu chorego [Dmoszyńska i wsp. 2009]. Wówczas radioterapia nie jest konieczna – zwłaszcza, gdy chory otrzymuje leczenie systemowe.

Samodzielna radioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych ze złamaniami patologicznymi kości, których zaopatrzenie chirurgiczne nie jest możliwe (np. żebra, mostek, łopatka, kości miednicy). Najczęściej stosujemy napromienianie w skróconym czasie wysokimi dawkami frakcyjnymi. Dawka całkowita wynosi 20 Gy w 4–5 frakcjach, w wybranych przypadkach stosujemy wyższą dawkę całkowitą 40–50 Gy w 20–25 frakcjach [Reinfuss 2004].

Zagrażające złamanie

U chorych na szpiczaka mnogiego na podstawie zdjęć rentgenowskich można ocenić ryzyko wystąpienia złamania patologicznego. Zagrożenie złamaniem występuje, gdy stwierdza się zniszczenie kości kończyny dolnej w 50%, a kończyny górnej w 75% lub

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 256

jeżeli grubość warstwy korowej w uszkodzonym odcinku kości wynosi mniej niż 50% grubości warstwy korowej w odcinku nieuszkodzonym tej kości. W przypadku zmian drobnoplamistych, gdy nie można określić ryzyka złamania patologicznego w oparciu o zdjęcia rentgenowskie, pomocny może być test czynnościowy. W przypadku zmian kostnych w obrębie kości kończyny dolnej test polega na uniesieniu kończyny dolnej przez chorego w pozycji leżącej; w przypadku kończyny górnej polega na odwiedzeniu kończyny wyprostowanej w łokciu. Jeśli chory nie może unieść lub odwieść kończyny lub ruch wiąże się ze znacznymi dolegliwościami bólowymi, świadczy to o dużym ryzyku złamania.

Chory taki wymaga w pierwszej kolejności leczenia operacyjnego, z następową radioterapią w celu zapobieżenia wystąpieniu złamania. Ze względu na opóźniony efekt napromieniania, ryzyko złamania kości nawet w trakcie lub bezpośrednio po zakończeniu radioterapii, samodzielna radioterapia może okazać się mało skuteczną metodą leczenia. W zależności od rozległości zmian kostnych stosujemy napromienianie jednorazowe dawką 8–12 Gy lub frakcjonowane dawką 20 Gy w 5 frakcjach [Dmoszyńska i wsp. 2009].

Ucisk lub zagrażająca kompresja rdzenia kręgowego

Zespoły ucisku rdzenia kręgowego spowodowane obecnością zmian kostnych, jak i nacieków pozakostnych, należą w onkologii do stanów naglących i wymagają interwencji w czasie 24–48 godzin od wystąpienia objawów. O zagrażającej kompresji rdzenia mogą świadczyć narastające w czasie dokuczliwe dolegliwości bólowe, niereagujące na stosowane leki przeciwbólowe i zmuszające chorego do odciążenia kręgosłupa. Mogą one wynikać ze złamania kręgu lub ze zniszczenia nasady łuku bez złamania jego trzonu, a także z ucisku rdzenia przez guz wnikający do kanału z tylnej ściany kręgu lub nasady łuku. Kompresja rdzenia ujawnia się najczęściej w przypadku lokalizacji zmian kostnych w obrębie kręgosłupa piersiowego, gdyż kanał kręgowy w tym odcinku jest najwęższy. Postępowaniem z wyboru jest pilna dekompresja chirurgiczna, która pozwala na zmniejszenie lub zniesienie objawów neurologicznych, jeśli nie doszło do nieodwracalnego uszkodzenia rdzenia. U chorych tych wskazana jest radioterapia pooperacyjna w celu zahamowania postępów choroby i utrwalenia efektów dekompresji chirurgicznej.

Pierwotną radioterapię można rozważyć w przypadku chorych na szpiczaka mnogiego z objawami nieznacznego ucisku rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym lub lędźwiowym kręgosłupa, nawet przy obecności jednego z niekorzystnych objawów radiologicznych (naciekanie nasady łuku lub złamanie patologiczne tylnej ściany trzonu). Równocześnie należy stosować steroidoterapię wysokimi dawkami. Stosowane dawki promieniowania wahają się od 20 Gy w 5 frakcjach do 30 Gy w 10 frakcjach, przy czym badania wykazały, że dłuższa frakcjonacja jest w tej grupie chorych skuteczniejsza i bezpieczniejsza [Rades i wsp. 2006, Reinfuss 2004].

Napromienianie zmian bezobjawowych

Wraz z rozwojem diagnostycznych badań obrazowych u wielu chorych na szpiczaka mnogiego rozpoznaje się pojedyncze lub mnogie zmiany kostne, klinicznie bezobjawowe, a więc niedające objawów bólowych lub neurologicznych oraz niezwiązane

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 257

z zagrażającym złamaniem lub kompresją rdzenia kręgowego. Rola radioterapii u tych chorych jest dyskusyjna, a postępowanie w tej grupie pacjentów winno być zindywidualizowane. Postępowaniem z wyboru jest leczenie systemowe, które często powoduje częściową remisję zmian lub stabilizację choroby i jednocześnie zatrzymanie rozwoju „zdarzeń kostnych" przez długi okres. Wydaje się słuszne w wybranych przypadkach odroczenie radioterapii do czasu progresji radiologicznej lub wystąpienia dolegliwości [Reinfuss 2004].

Piśmiennictwo

Adamietz I.A., Schober C., Schulte R.W. i wsp. *Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma*. Radiother Oncol 1991; 20: 111–116.

Badzio A., Senkus-Konefka E., Jereczek-Fossa B.A. i wsp. *20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study*. Nowotwory J Oncol 2003; 53: 261–264.

Bolek T.W., Marcus R.B., Mendenhall N.P. *Solitary plasmocytoma and soft tissue*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 329–333.

Chao M.W., Gibbs P., Wirth A., Quong G. i wsp. *Radiotherapy in the menagement of solitary extramedullary palsmocytoma*. Intern Med J 2005, 35 (4): 211–215.

Creach K.M., Foote R.L., Neben-Wittich M.A., Kyle R.A. *Radiotherapy for extramedullary plasmocytoma of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73 (3): 789–794.

Dagan R., Morris C.G., Kirwan J., Mendenhall W.M. *Solitary Plasmocytoma*. Am J Clin Oncol 2009.

Dimopoulos M.A., Moulopoulos A., Delasalle K. i wsp. *Solitary plasmocytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 359–369.

Dmoszyńska A. i wsp. *Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia*. ANmedia 2009.

Gertz M.A., Chen M.G. *Multiple myeloma and other plasma cell neoplasm*. W: Gunderson L.L., Tepper J.E. *Clinical Radiation Oncology* 2007; 1753–1772.

Hadgson D.C., Mikhael J., Tsang R.W. *Plasma cell Myeloma and Plasmocytoma*. W: Perez C.A., Brady L.W., Halperiy E.C. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2008; 1790–1800.

Holland J., Trenkner D.A., Wasserman T.H. i wsp. *Plasmocytoma: treatment results and conversion to myeloma*. Cancer 1992; 69: 1513–1517.

Leigh B.R., Kurtts T.A., Mack C.F. i wsp. *Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 801–804.

Liebross R.H., Ha C.S., Cox J.D. i wsp. *Solitary bone plasmocytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 1063–1067.

Mayr N.A., Wen B.C., Hussey D.H. i wsp. *The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmocytoma*. Radiother Oncol 1990; 17: 293–303.

Munshi N.C., Anderson K.C. *Plasma cell neoplasms*. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., Lawrence T.S. *Cancer Principles and practice of Oncology*, 2008; 2305–2342.

Nowak-Sadzikowska J., Weiss M. *Extramedullary Plasmocytoma of Larynx. Analysis of 5 Cases*. Eur J Oncol 1998; 34: 1468.

Ozsahin M., Tsang R.W., Poortmans P. i wsp. *Outcomes and patterns of failure in solitary plasmocytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64 (1): 210–217.

Rades D., Hoskin P.J., Staplers L.J. i wsp. *Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64 (5): 1452–1457.

Rajkumar V.S. *Treatment of Myeloma: Cure vs control*. Mayo Clin Proc 2008; 83 (10): 1142.

Reinfuss M. *Radioterapia chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości.* W: *Przerzuty nowotworowe do kości – nowe kierunki leczenia*, Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2004; 87–91.

Shrieve D.C. *The role of radiotherapy*. W: Mehta J., Singhal S. *Myeloma*, Martin Dunitz, London 2002; 367––381.

r16_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 258

Skołyszewski J., Sas-Korczyńska B., Korzeniowski S., Reinfuss M. *The efficiency and tolerance of half--body irradiation (HBI) in patients with multiple metastases*. Strahlenther Onkol 2001; 9: 482–486.

Soesan M., Paccagnella A., Chiarion-Sileni V. i wsp. *Extramedullary plasmocytoma: clinical behaviour and response to treatment*. Ann Oncol 1992; 3: 51–57.

Stolting T., Knauerhase H., Klautke G. i wsp. *Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmocytoma*. Strahlenther Onkol 2008; 184 (9): 465–472.

Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. i wsp. *Solitary plasmocytoma treated with radiotherapy: impact of tumour size on outcome*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 113–120.

Weiss M., Kowalska T., Walasek T., Reinfuss M. *Odosobniony szpiczak mnogi krtani*. Otolaryn Pol 1998; 5: 605–606.

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 259

17

Ryszard Czepko

Zabiegi neurochirurgiczne ze szczególnym uwzględnieniem wertebroplastyki kręgosłupa u chorych ze szpiczakiem

Neurosurgical treatment in multiple myeloma, in particular vertebroplasty of the spine

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 260

Streszczenie

W szpiczaku mnogim istnieje wysokie ryzyko zmian destrukcyjnych w kręgosłupie, manifestujących się najczęściej złamaniami kompresyjnymi trzonów kręgów. Zmiany te są przyczyną bólu, neurologicznych objawów ubytkowych oraz upośledzenia funkcjonowania narządu ruchu. Skuteczną metodą leczenia w większości przypadków jest przezskórna wertebroplastyka i kifoplastyka. Bardzo dobry efekt przeciwbólowy w połączeniu z zabezpieczeniem kręgosłupa przed dalszymi zniekształceniami pozwala na stworzenie tym pacjentom poprawy komfortu życia i usprawnienie funkcjonowania narządu ruchu.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, złamanie kompresyjne, wertebroplastyka, kifoplastyka.

Abstract

Patients with multiple myeloma are at high risk for destructive spinal changes, mostly presented as a vertebral compression fractures. These changes are painful, can cause neurological deficit and decrease motor functions of the patients. Transcutaneous vertebroplasty and kyphoplasty are the effective methods of treatment in most of cases. The methods provide significant pain relief and augmentation of the spine in order to prevent further destruction. The quality of patients' live, as well as the motor function is therefore significantly improved.

Key words: multiple myeloma, compression fracture, vertebroplasty, kyphoplasty.

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 261

WSTĘP

Szpiczak mnogi jest najczęstszym pierwotnym nowotworem naciekającym struktury kręgosłupa [Hussein i wsp. 2008] i powodującym złamania kompresyjne trzonów kręgów w około 30% przypadków. Konsekwencją mnogich nacieków w strukturach kostnych kręgosłupa jest jego postępująca deformacja, powodująca ból miejscowy i/lub korzeniowy, co doprowadza do upośledzenia funkcji narządu ruchu. Załamanie osi kręgosłupa, szczególnie w odcinku piersiowym, i jego kifotyczne ustawienie wraz z opasującymi bólami przy wdechu i ruchach powodują upośledzenie wentylacji, manifestujące się skróceniem oddechu oraz obniżeniem pojemności oddechowej płuc. Prowadzi to w zaawansowanych przypadkach do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz wzrostu ryzyka infekcji płuc. Kifoza ma też wpływ na funkcjonowanie narządów jamy brzusznej z upośledzeniem łaknienia i spadkiem wagi ciała. W przypadku naciekania struktur wewnątrzkanałowych nowotwór może doprowadzić do ucisku rdzenia lub ogona końskiego. Opisywane zmiany rozwijają się postępująco, przy czym odczuwanie bólu nie jest proporcjonalne do stopnia deformacji kręgosłupa i nierzadko nawet wielopoziomowe złamania oraz nadłamania blaszek granicznych kręgów mogą nie powodować dokuczliwych dolegliwości bólowych.

Wzrost skuteczności leczenia szpiczaka mnogiego przedłuża życie pacjentów, wobec czego zapewnienie stabilności kręgosłupa i redukcja bólu mają coraz istotniejsze znaczenie w podnoszeniu komfortu życia chorych oraz zmniejszaniu ryzyka wymienionych powikłań. Jednocześnie równie ważne jest zapewnienie im takiego sposobu leczenia dysfunkcji kręgosłupa, który będzie jak najmniej inwazyjny oraz najbardziej skuteczny przy zminimalizowanym ryzyku powikłań. Czynniki te wpływają na nastawienie pacjenta w walce z chorobą zasadniczą, która może być tym trudniejsza, im poważniejsze jest uszkodzenie kręgosłupa.

WERTEBROPLASTYKA I KIFOPLASTYKA

Przezskórna wertebroplastyka (PW), opisana po raz pierwszy w 1987 roku [Galibert i wsp. 1987], polega na podaniu cementu kostnego (PMM, polimetylmetakrylat) do trzonu kręgu pod kontrolą radiofluoroskopową. Kifoplastyka jest modyfikacją tego zabiegu, polegającą na wstępnym rozszerzeniu uszkodzonego kręgu za pomocą balonu, co pozwala na częściowe lub całkowite odtworzenie anatomicznego kształtu kręgu.

Zabiegi te w większości przypadków umożliwiły właściwe leczenie zmian destrukcyjnych w trzonach kręgów z naciekami szpiczaka mnogiego, pozwalając osiągnąć dwa cele: odbudowanie i wzmocnienie struktury kostnej kręgosłupa oraz skuteczne działanie przeciwbólowe. Dodatkowym efektem, spowodowanym reakcją egzotermiczną cementu podczas jego polimeryzacji, jest niszczenie komórek nowotworowych [Chiras i wsp. 2007].

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 262



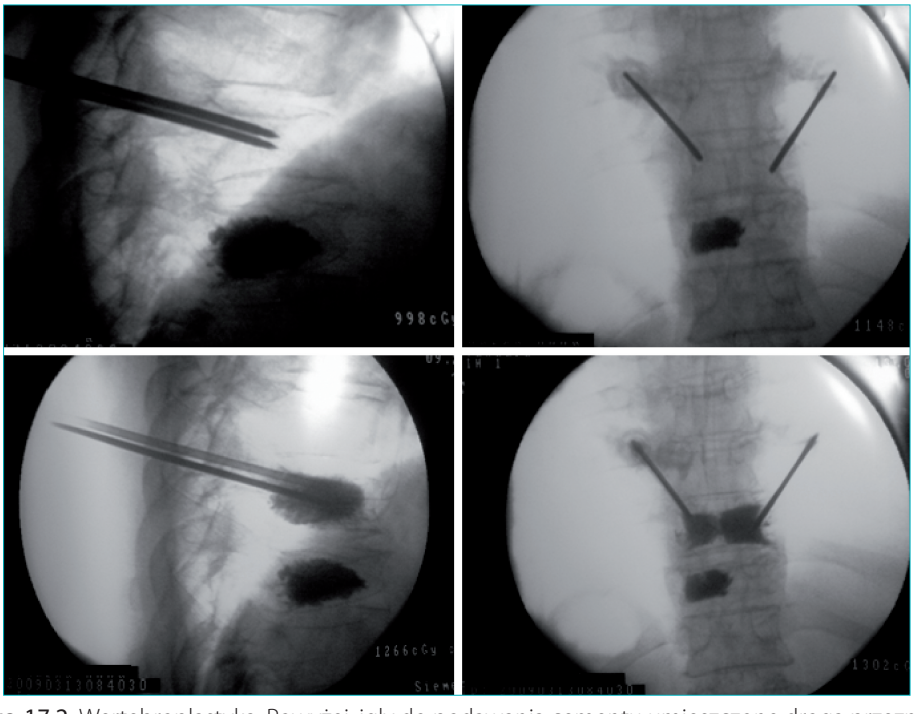
Ryc. 17.1. Obraz RM kręgosłupa lędźwiowego i pogranicza piersiowo-lędźwiowego (projekcja strzałkowa w czasie T2-zależnym). Widoczny typowy dla szpiczaka mnogiego obraz wielopoziomowych złamań trzonów kręgów z masywną destrukcją Th12

WSKAZANIA

Wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu wertebroplastyki jest ból oraz obniżenie wysokości złamanego kręgu. Ból jest najczęściej miejscowy, ale może także mieć charakter korzeniowy z promieniowaniem opasującym (poziom piersiowy) lub do kończyn dolnych (poziom lędźwiowy). Zabieg ma także zastosowanie, gdy stwierdza się naciek w trzonie kręgu bez obniżenia jego wysokości, jako prewencja przed spodziewanym zniekształceniem i niestabilnością. Zgodnie z wytycznymi International Myeloma Working Group [Hussein i wsp. 2008] wskazania do wertebroplastyki są następujące:

- obecny silny ból (przekraczający 7/10 w skali Visual Analogue Scale): zapadnięcie się jednego lub więcej kręgów albo destrukcja kości z wysokim ryzykiem złamania jednego lub więcej kręgów;

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 263



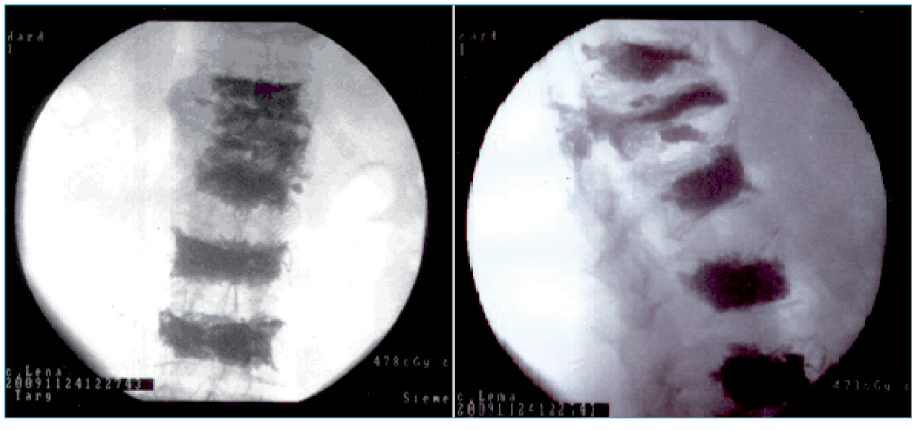
Ryc. 17.2. Wertebroplastyka. Powyżej: igły do podawania cementu umieszczone drogą przeznasadową w trzonie kręgu. Poniżej: stan po podaniu cementu. Segment niżej trzon zaopatrzony częściowo

- bez silnego bólu (ból nieprzekraczający 7/10 w skali VAS): znaczący ubytek wysokości kręgu i/lub naruszenie strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa.

Podkreśla się znaczenie możliwie wczesnego zaopatrzenia kręgosłupa – zanim opisywane deformacje doprowadzą do groźnych powikłań. Oprócz szybkiego opanowania bólu wczesna wertebroplastyka znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, oraz nie koliduje z systemową farmakoterapią antyszpiczakową [Hussein i wsp. 2008]. Ze względu na wysoką skuteczność wertebroplastyka może być przeprowadzona zamiast radioterapii lub przed jej wdrożeniem [Masala i wsp. 2008].

Przy uszkodzeniach wielopoziomowych liczba zaopatrywanych poziomów jest uzależniona od stanu pacjenta. Niski próg bólu lub/i znaczna deformacja kręgosłupa nie pozwalają u niektórych chorych na przebywanie dłuższy czas nieruchomo w pozycji leżącej na brzuchu. Zaopatrzenie 1–2 poziomów z reguły nie stanowi problemu, a zaopatrzenie 3 i więcej kręgów także jest możliwe podczas jednorazowej sesji.

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 264



Ryc. 17.3. Stan po wertebroplastyce pięciu kręgów. W projekcji strzałkowej cement przedostał się do nasad kręgu i tarczy międzykręgowej bez negatywnego wpływu na neurologiczny stan pacjenta

PRZECIWWSKAZANIA

Bezwzględnym przeciwwskazaniem do PW są zaburzenia krzepnięcia, ciąża, infekcja w planowanym miejscu wkłucia, przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego lub miejscowego, alergia [Peh i wsp. 2003, Hussein i wsp. 2008].

Uważano, że z punktu widzenia deformacji kręgu i umiejscowienia nacieku destrukcja tylnej ściany kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest przeciwwskazaniem do zabiegu. Przeczą temu udane próby wertebroplastyki przeprowadzone także i w tych przypadkach [Shimony i wsp. 2004]. Natomiast rozległy naciek wnikający do kanału kręgowego z destrukcją przekraczającą trzon kręgu, zwłaszcza skutkujący deficytem neurologicznym, nie kwalifikuje się do PW.

Względnymi przeciwwskazaniami są: skrajnie spłaszczony kręg, zmiany powyżej Th3, wiek pacjenta poniżej 40. roku życia.

TECHNIKA ZABIEGU

Zabieg PW można przeprowadzać w znieczuleniu ogólnym bądź miejscowym, w sedoanalgezji dożylnej i znieczuleniu miejsca wkłucia za pomocą 1% lignokainy. Znieczulenie ogólne stwarza zapewne większy komfort dla pacjenta, natomiast znieczulenie miejscowe pozwala na utrzymanie kontaktu słownego. Ma to istotne znaczenie w trakcie wprowadzania igły; gdy jej tor jest niewłaściwy, pacjent może zgłosić ból korzeniowy, co umożliwia natychmiastową korekcję. W praktyce właściwa sedoanalgezja stanowi wystarczające znieczulenie u niemal wszystkich chorych. Do przeprowadzenia PW konieczna jest dwupłaszczyznowa kontrola radiofluoroskopowa – ramię C – (pozycja

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:20 Strona 265

przednio-tylna i boczna), przy czym można zastosować dwa aparaty jednocześnie, dzięki czemu nie ma potrzeby przemieszczania ich podczas zabiegu. Niektórzy wykonują zabieg pod kontrolą tomografii komputerowej. Najpowszechniejszą techniką wkłucia jest przeznasadowe umieszczenie igieł, jednostronne lub dwustronnie, co jest możliwe w zakresie Th10–L5. W odcinku Th3–Th9 wkłucie przebiega bardziej skośnie, przyśrodkowo do wyrostka stawowego żebra. Możliwy jest także dostęp tylno-boczny (pozanasadowy) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Po wprowadzeniu igieł w rejon ⅓ części przedniej trzonu kręgu podawany jest cement (polimetylmetakrylat), przeważnie w objętości 4–7 ml – w zależności od rozmiarów trzonu i stopnia jego destrukcji.

Uważa się, że relatywnie bezpieczne jest cementowanie od poziomu Th3 w dół; wyższe poziomy przez swą anatomiczną budowę sprawiają znacznie większą trudność przy zastosowaniu techniki przezskórnej. Opisywane są próby zaopatrzenia kręgów szyjnych: C2 – metodą przez usta [Tong i wsp. 2000] lub przez nakłucie przednio-boczne [Rodriguez-Catarino i wsp. 2007], Th1 – metodą otwartą z dostępu przedniego [Gigante 2008].

Znacznego stopnia zapadnięcie się kręgu utrudnia przeprowadzenie zabiegu, ale go nie uniemożliwia [Peh 2003].

Dobre wypełnienie cementem kręgu, najlepiej przez obustronne podanie (2 igły), pozwala w niektórych przypadkach na częściowe odtworzenie anatomicznego kształtu kręgu – co jest możliwe nie tylko z zastosowaniem kifoplastyki, ale także wertebroplastyki.

Pacjent może być pionizowany w dniu zabiegu. Standardowo dożylnie podawane są antybiotyk oraz leki przeciwzakrzepowe w dawkach profilaktycznych.

POWIKŁANIA

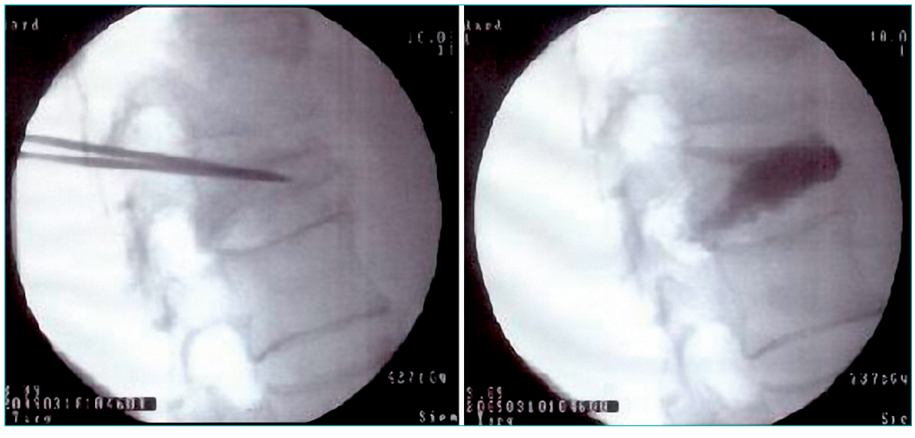
Odsetek powikłań objawowych waha się od 2 do 6,8% [Chiras 2007, Barragan-Campos i wsp. 2006]. Powikłania mogą wynikać z przedostawania się cementu poza obręb kręgu lub są konsekwencją nieprawidłowego toru wprowadzanej igły. Wyciek cementu poza obręb kręgu zdarza się bardzo często, jednakże niemal nigdy nie obserwuje się związanych z tym istotnych klinicznie powikłań [Cotten i wsp. 1996, Ramos i wsp. 2006].

Cement może przedostać się do przestrzeni nadoponowej, w rejon otworu międzykręgowego, tarczy międzykręgowej, okołokręgosłupowo, a także do naczyń żylnych, co może być przyczyną potencjalnie groźnego, lecz rzadko występującego powikłania w postaci zatoru płucnego (w 1,7% przypadków). Krwiak w miejscu wkłucia oraz przebicie opłucnej występują bardzo rzadko.

INNE ZABIEGI NEUROCHIRURGICZNE W SZPICZAKU MNOGIM

Nacieki wewnątrzkanałowe, często skutkujące deficytem neurologicznym, wymagają rozważenia chirurgicznego leczenia odbarczającego, najczęściej ze stabilizacją krę-

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:21 Strona 266



Ryc. 17.4. Po lewej: igły umieszczone w spłaszczonym trzonie Th11. Po prawej: stan po podaniu cementu – widoczne częściowe odtworzenie wysokości trzonu

gosłupa za pomocą implantów. Charakter nowotworu (bogate unaczynienie mogące spowodować znacznego stopnia krwawienie podczas operacji) oraz konieczność wprowadzenia instrumentarium stabilizującego powodują, że są to zabiegi istotnie obciążające dla chorych. Wyniki leczenia nie są dobre – u pacjentów nieporuszających się samodzielnie przed operacją tylko u 38% można uzyskać istotną poprawę stanu neurologicznego, a 62% wszystkich pacjentów pozostaje niesamodzielnych pomimo dekompresji rdzenia kręgowego [Rehak i wsp. 2009].

Zajęcie centralnego układu nerwowego, szczególnie naciek szpiczaka mnogiego w mózgu, należy do rzadkości. Jeżeli wystąpi, może skutkować krwawieniem do guza, co w przypadku przemieszczenia mózgu i zagrażającego wgłobienia wymaga interwencji neurochirurgicznej [Crowley i wsp. 2009].

WYNIKI

Odsetek pacjentów z dobrym wynikiem przeciwbólowym po zabiegu jest wysoki i wynosi od 83 do 95%, a poprawa w zakresie lokomocji czynnej sięga 70% [Chiras i wsp. 2007, Tran i wsp. 2008, McDonald i wsp. 2008, Lee i wsp. 2009]. Obserwacje wskazują, że zarówno wertebroplastyka, jak i kifoplastyka są skuteczne w zwalczaniu opornego bólu i podnoszą jakość życia [Kose i wsp. 2006].

Nieprzekraczające kilku przypadków badania odległe u pacjentów po przebytej wertebroplastyce kręgów szyjnych wskazują na długotrwały dobry efekt przeciwbólowy także i w tym odcinku kręgosłupa [Pflugmacher i wsp. 2006; Mont'alverne i wsp. 2009].

Efekt nie jest proporcjonalny do objętości podanego cementu i nawet niekompletne wypełnienie trzonu pozwala na uzyskanie dobrego wyniku [Cotten 1996].

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:21 Strona 267

WNIOSKI

Przezskórna wertebroplastyka jest prostą, efektywną i relatywnie bezpieczną metodą leczenia nacieków i złamań kompresyjnych kręgosłupa w szpiczaku mnogim. Bardo dobry efekt przeciwbólowy połączony z poprawą stabilności struktur kręgosłupa pozwala na usprawnienie lokomocji czynnej i podniesienie komfortu życia pacjentów. Ze względu na wielonarządowy charakter schorzenia zasadniczego optymalnym miejscem do leczenia szpiczaka mnogiego, także neurochirurgicznego, byłby przeznaczony do tego ośrodek dysponujący wielospecjalistycznym zapleczem.

Piśmiennictwo

Barragan-Campos H.M., Vallee J-N., Lo D. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications*. Radiology 2006; 238: 354–362.

Chiras J., Barragan-Campos H.M., Cormier E. i wsp. *Vertebroplastie: etat de l'art*. J Radiol 2007; 88: 1255–1260.

Cotten A., Boutry N., Cortet B. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty: state of the art*. Radio Graphics 1998; 18: 311–320.

Cotten A., Dewatre F., Cortet B. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of metylmetacrylate at clinical follow-up*. Radiology 1996; 200: 525–530.

Crowley R.W., Sansur C.A., Sheehan J.P. i wsp. *Intracranial plasmocytoma with apoplectic presentation and spontaneous intracerebral hemorrhage: case report and review of the literature*. Clin Neurol Neurosurg 2009; 21: 238–242.

Galibert P., Deramond H. *Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty*. Neurochirurgie 1987; 33: 166–168.

Gigante N., Pierangeli E. *Minimally invasive approach for kyphoplasty of the first thoracic vertebra in a patient with multiple myeloma*. Minim Invasive Neurosurg 2008; 51: 26–29.

Higueras-Perez A., Galovich L.A. *Percutaneous vertebroplasty. Indications and technique*. Editorial Medica Panamericana S.A. 2003.

Hussein M.A., Vrionis F.D., Allison R. i wsp. *The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement*. Leukemia 2008; 1–6.

Kose K.C., Cebesoy O., Akan B. i wsp. *Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients*. J Nat Med Ass 2006; 98: 1654–1658.

Layton K.F., Thielen K.R., Cloft H.J., Kallmes D.F. *Acute vertebral compression fractures In patients with multiple myeloma: evaluation of vertebral body edema patterns on MR imaging and the implications for vertebroplasty*. AJNR 2006; 27: 1732–1734.

Lee B., Franklin I., Lewis J.S. i wsp. *The efficacy of percutaneous vertebroplasty for vertebral metastases associated with solid malignancies*. Eur J Cancer 2009; 45: 1597–1602.

Masala S., Anselmenti G.C., Marcia S. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma vertebral involvement*. J Spinal Disord Tech 2008; 21: 344–348.

Mathis J.M. *Percutaneous vertebroplasty*. W: *Handbook of diagnostics and therapeutic spine procedures*. Williams A.L., Murtagh F.R. (red.). Mosby St. Louis, Missouri, 2002; 155–165.

McDonald R.J., Trout A.T., Gray L.A. i wsp. *Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series*. AJNR 2008; 29: 642–648.

Mont'alverne F., Vallee J.N., Guillevin R. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty for multiple myeloma of the cervical spine*. Neuroradiology 2009; 51: 237–242.

Peh W.C.G., Gilula L.A. *Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications and technique*. Brit J Radiol 2003; 77: 69–75.

r17_:Layout 1 2010-07-12 11:21 Strona 268

Pflugmacher R., Schleicher P., Schroder R.J. i wsp. *Maintained pain reduction in five patients with multiple myeloma 12 months after treatment of the involved cervical vertebrae with vertebroplasty*. Acta Radiol 2006; 47: 823–829.

Ramos L., de Las Heras J.A., Sanchez S. i wsp. *Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma*. Eur J Haematol 2006; 77: 7–13.

Rehak S., Maisnar V., Malek V. i wsp. *Diagnosis and surgical therapy of plasma cell neoplasia of the spine*. Neoplasma 2009; 56: 84–87.

Rodriguez-Catarino M., Blimark C., Willen J. i wsp. *Percutaneous vertebroplasty at C2: case report of a patient with multiple myeloma and a literature review*. Eur Spine J 2007; 16: 242–249.

Shimony J.S., Gilula L.A., Zeller A.J., Brown D.B. *Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement*. Radiology 2004; 232: 846–853.

Tong F.C., Cloft H.J., Joseph G.J. i wsp. *Transoral approach to cervical vertebroplasty for multiple myeloma*. AJR 200, 175: 1322–1324.

Tran Thang N.N., Abdo G., Martin J.B. i wsp. *Percutaneous cementoplasty in multiple myeloma: a valuable adjunct for pain control and ambulation maintenance*. Support Care Cancer 2008; 16: 891–896.

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 269

18

Piotr Wojciechowski

Leczenie ortopedyczne w szpiczaku mnogim

Myeloma bone disease and orthopaedic treatment options

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 270

Streszczenie

Niszczenie tkanki kostnej jest charakterystyczne dla szpiczaka mnogiego. Ortopedzi leczą chorych powyżej 60. r.ż. ze złamaniami patologicznymi kości i kompresyjnymi kręgów oraz chorych ok. 30. r.ż. z jałową martwicą kości. Jałowa martwica kości to powikłanie steroidoterapii w wysokich dawkach. Czynnikami ryzyka są: skumulowana dawka steroidów, płeć męska, młody wiek. Jałowa martwica jest początkiem zmian zwyrodnieniowych zajętego stawu. Leczenie polega na implantacji endoprotezy stawu. Leczenie zachowawcze patologicznych złamań jest nieskuteczne, stosuje się operacyjne zespolenie gwoździem śródszpikowym bez wycinania zmiany wywołującej złamanie. Złamanie goi się wraz z remisją szpiczaka. Jałowa martwica kości i złamania patologiczne są odpowiedzialne za spadek jakości życia. Leczenie operacyjne leczy powikłania, nie przedłuża życia, ale poprawia jego jakość.

Słowa kluczowe: jałowa martwica kości, przeszczep komórek macierzystych, leczenie glikokortykosteroidami, endoproteza stawu biodrowego, złamanie patologiczne, leczenie operacyjne.

Abstract

Bone destruction is characteristic for multiple myeloma. Orthopedists treat patients > 60 years with pathological bone and vertebral fractures ≈ 30 years with avascular necrosis. Avascular necrosis is a steroids complication in high doses. Risk factors: cumulative dose of steroids, male gender, young age. Avascular necrosis is the beginning of osteoarthritis. Treatment consists of joint endoprothesis. Conservative treatment of pathological fractures is ineffective. We treat surgically, intramedullary nail without cutting changes causing fracture. Fracture heals with myeloma remission. Avascular necrosis and pathological fractures results in reduced quality of life. Operational treat complications, does not prolong life but improve the quality of life.

Key words: avascular necrosis, stem cell transplantation, steroid treatment, hip endoprothesis, pathological fractures, operative treatment.

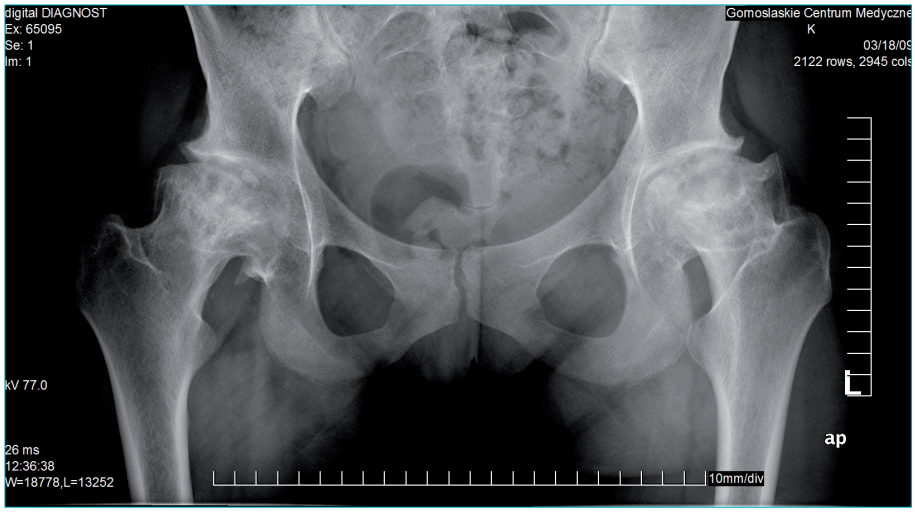
r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 271

Szpiczak mnogi (MM) jest jednym z najczęstszych nowotworów powodujących zmiany osteolityczne w kościach u dorosłych. Stanowi 1% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych w USA. Co roku choruje tam 4 na każde 100 000 ludzi. Rzadko występuje u chorych poniżej 40. roku życia, a częstość występowania wzrasta z wiekiem (średnio 62. rok życia) [Talamo i wsp. 2005]. Szpiczak mnogi jest nowotworem najczęściej rozpoznawanym u chorych w starszym wieku. W populacji osób w wieku powyżej 65 lat przewiduje się dwukrotny wzrost zachorowań do roku 2050 [Dvorak 2006].

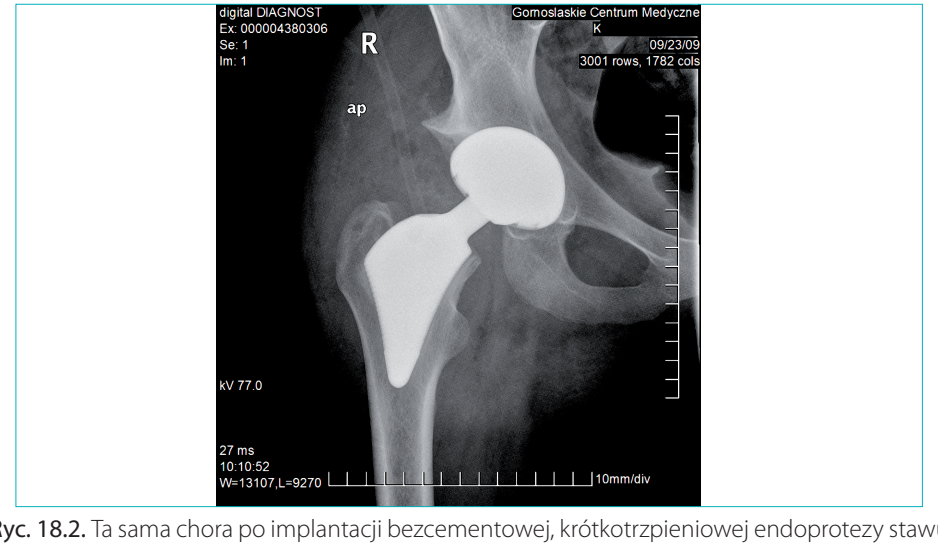
U pacjentów ze szpiczakiem mnogim często obserwujemy niejasne, początkowo trudne do zdiagnozowania dolegliwości, takie jak bóle kręgosłupa, bóle kostne, osłabienie, złe samopoczucie, gorączka, nocne poty oraz niedokrwistość. Te niecharakterystyczne objawy mogą być powodem błędnego rozpoznania, jeśli nie uwzględnimy w diagnostyce różnicowej szpiczaka mnogiego. Przyczyną tych trudnych do zdiagnozowania dolegliwości jest klonalny rozrost plazmocytów, w którego przebiegu dochodzi do lizy kości wraz z towarzyszącą temu hiperkalcemią. Chorzy najczęściej skarżą się na bóle kości. We wczesnym stadium utrata wagi nie jest powszechna. Pacjenci są bladzi, z osteoporotycznymi, kruchymi kośćmi, zwłaszcza kręgosłupa, miednicy i stawu biodrowego. Rozpoznanie szpiczaka u 30% chorych następuje za późno – dopiero po wystąpieniu złamania patologicznego. Złamania kompresyjne trzonów kręgów, które obserwujemy u 10–15% chorych, mogą być powikłane uciskiem rdzenia kręgowego i porażeniami [Berenson i wsp. 2006, Dvorak 2006, Ise i Takagi 2007, Talamo i wsp. 2005].

Ortopedzi mają do czynienia przede wszystkim z dwiema grupami chorych. Najczęściej są to chorzy w wieku powyżej 60 lat, z bólami pleców i/lub dolnego odcinka kręgosłupa. Dolegliwości spowodowane są złamaniami kompresyjnymi kręgów. Druga grupa to młodzi ludzie w wieku około 30 lat z bólami stawów biodrowych i/lub kolanowych oraz postępującym ograniczeniem zdolności chodzenia. Dolegliwości te są spowodowane jałową martwicą głowy kości udowej, będącą powikłaniem steroidoterapii. Za dobry przykład posłużyć może historia chorej K.A., lat 33, BMI 19. Pacjentka była leczona z powodu szpiczaka mnogiego od 2006 roku; objawy kliniczne w postaci bolesności stawu biodrowego pojawiły się po roku od rozpoczęcia terapii. Bóle najpierw pojawiły się w okolicy prawego stawu biodrowego, trzy miesiące później lewego stawu. Bolesność narastała, doprowadzając do powstania bólów nocnych, budzących przy mimowolnej zmianie pozycji w czasie snu. Towarzyszyło temu postępujące ograniczenie ruchomości stawów biodrowych, ze szczególnym uwzględnieniem braku zgięcia, uniemożliwiającego samodzielną egzystencję. Po wykonaniu RM stawów biodrowych zdiagnozowano obustronną jałową martwicę głowy kości udowej. Rozpoznanie potwierdzono później w RTG. Po 2 latach od wystąpienia dolegliwości chora zdecydowała się na implantację endoprotezy stawu biodrowego; pacjentkę operowano we wrześniu 2009 z dostępu przedniego małoinwazyjnego (MIS), zaimplantowano endoprotezę krótkotrzpieniową, z ceramicznymi powierzchniami tocznymi i głową o dużej średnicy. Przebieg pooperacyjny był bez powikłań. Ustąpiły dolegliwości bólowe, znacznie poprawiła się jakość życia i wzrosła samodzielność w wykonywaniu codziennych czynności. Chora jest obecnie przygotowywana do operacji lewego stawu biodrowego (ryc. 18.1, 18.2).

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 272



Ryc. 18.1. Chora K.A. z obustronnymi zmianami zwyrodnieniowymi stawów biodrowych wywołanymi jałową martwicą kości



Ryc. 18.2. Ta sama chora po implantacji bezcementowej, krótkotrzpieniowej endoprotezy stawu biodrowego prawego z dostępu przedniego małoinwazyjnego (MIS)

OBJAWY KOSTNE SZPICZAKA MNOGIEGO

Cechą charakterystyczną szpiczaka mnogiego jest niszczenie tkanki kostnej. Kostne objawy spotykamy u 85% chorych; jest to uogólniona utrata tkanki kostnej imitująca w obrazie RTG osteoporozę. Wielkość niszczenia kości może być skorelowana ze sposobem naciekania szpiku przez komórki nowotworowe. Największe nasilenie choroby obserwujemy przy nacieku sferoidalnym lub rozproszonym – zamiast nacieku śródkomór-

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 273

kowego [Roodman 2004]. U wszystkich chorych ze szpiczakiem mnogim z różnym nasileniem pojawia się zwiększona utrata masy kostnej wywołana rozproszoną osteopenią, ogniskowymi osteolitycznymi uszkodzeniami kości, które mogą powodować silne bóle kości i/lub patologiczne złamania [Ise i Takagi 2007, Yeh i Berenson 2006]. Podstawową przyczyną zmian osteolitycznych kości w przebiegu szpiczaka mnogiego jest przesunięcie równowagi przebudowy kości w kierunku jej resorpcji przez zwiększenie aktywności osteoklastów z jednoczesnym hamowaniem działalności osteoblastów [Berenson i wsp. 2006, Ise i Takagi 2007, Talamo i wsp. 2005]. Podobne objawy spotykamy u chorych na inne rozrosty układu chłonnego, np. białaczkę B-komórkową i T-komórkową, jednak rzadko są tak poważne jak w przypadku szpiczaka mnogiego. Postępujące uszkodzenia układu kostnego istotnie przyczyniają się do złego rokowania oraz mają negatywny wpływ na jakość życia chorych, a ich rozległość jest ważną wskazówka rokowniczą [Ise i Takagi 2007, Yeh i Berenson 2006].

Ból kości jest dominującym objawem u 75–80% chorych ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. Mają one stały charakter, ale z nieznanych powodów zmienną intensywność. Najczęściej są to bóle pleców – spotykamy je u 60% leczonych [Berenson i wsp. 2006, Roodman 2004]. Pacjenci ze zmianami litycznymi w układzie kostnym są podatni na złamania, które mogą następować spontaniczne lub po niewielkim urazie. Złamania patologiczne dotyczą głównie kręgosłupa, żeber, kości długich, a sporadycznie mostka i miednicy. Obustronne złamania patologiczne kości długich są rzadkie [Ajay Pal Singh i wsp. 2008]. Diagnostyczne badania całego układu kostnego w poszukiwaniu osteolitycznych uszkodzeń wykonuje się raz w roku [Berenson i wsp. 2006, Yeh i Berenson 2006].

Hiperkalcemię w przebiegu szpiczaka mnogiego wywołuje niekontrolowane uwolnienie jonów wapnia do płynu pozakomórkowego w wyniku zwiększonej osteoklastycznej resorpcji kostnej. Proces ten podnosi stężenie wapnia w surowicy krwi. Wysoki poziom wapnia w surowicy wywołuje nudności, zmęczenie, osłabienie, zaburzenia sprawności umysłowej, splątanie, zaparcia oraz częstomocz z odwodnieniem. Przebieg może być powikłany nawracającymi infekcjami oraz niewydolnością nerek. Przyczyny hiperkalcemii są złożone i nie pojawia się ona u wszystkich chorych. Hiperkalcemia występuje najczęściej u chorych z dużymi uszkodzeniami kości, ale nie koreluje bezpośrednio z wielkością zniszczonej tkanki kostnej. Prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem wywołującym hiperkalcemię są zaburzenia funkcji nerek, głównie zmniejszenie przesączania kłębuszkowego oraz zwiększone wchłanianie zwrotne wapnia w kanalikach nerkowych [Berenson i wsp. 2006, Dvorak 2006, Ise i Takagi 2007].

DIAGNOSTYKA KOSTNYCH POWIKŁAŃ SZPICZAKA MNOGIEGO

Podstawowym badaniem obecności, zaawansowania i lokalizacji uszkodzeń kości jest RTG. To nadal złoty standard w poszukiwaniu i ocenianiu uszkodzeń kości. Badanie całego układu kostnego jest konieczne do rozpoznania osteoporozy, osteopenii, zmian litycznych czy złamań. Charakterystyczne zmiany w postaci wysztancowanych, wytłoczonych otworów o gładkich ścianach widoczne są w RTG czaszki. Podobny obraz widoczny jest przy lokalizacji schorzenia w kościach długich. Niestety RTG uwidacznia

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 274

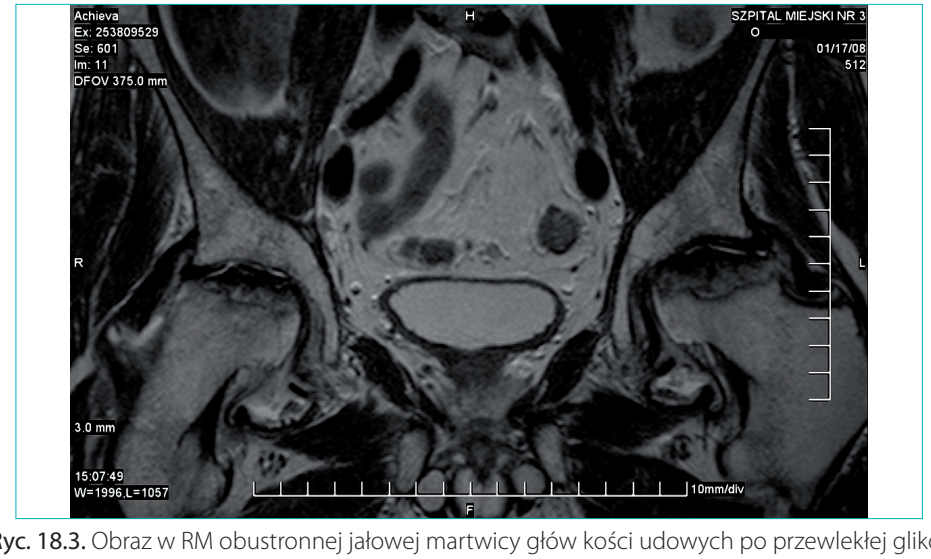
zmiany w zaawansowanym stopniu choroby, gdy co najmniej 50% tkanki kostnej jest zmienione chorobowo. Badaniu RTG brakuje czułości i swoistości do wczesnego rozpoznania jałowej martwicy kości. Dlatego przy występowaniu dolegliwości bólowych i braku zmian w obrazie RTG konieczne jest badanie za pomocą bardziej czułych metod, jak TK lub RM. Poprawę czułości przyniosło wprowadzenie do rejestracji RTG techniki cyfrowej (zapis zdjęć w formacie DICOM).

RM (rezonans magnetyczny) stosujemy, gdy RTG nie wykazuje zmian w strukturze kości oraz celem dokładniejszej diagnostyki, np. kręgosłupa czy struktur mózgu. Ujawnia zmiany niewidoczne na zdjęciach RTG, szczególnie zaburzenia ukrwienia tkanki kostnej. Użycie RM znacznie poprawiło skuteczność diagnostyki obrazowej. Umożliwia on wczesne wykrycie złamań kompresyjnych trzonów kręgów oraz jałowej martwicy kości niewidocznej na standardowych obrazach RTG. Rozpoznanie jałowej martwicy głowy kości udowej badaniem RM poprzedza wystąpienie objawów bólowych średnio o 10 miesięcy (1–19 miesięcy) [Ise i Takagi 2007, Kamata i wsp. 2008, Weldon 2009, Winterbottom i Shaw 2009] (ryc. 18.3).

TK (tomografia komputerowa) jest używana, gdy badanie RTG układu kostnego nie wykazuje zmian oraz celem dokładnego obrazowania zmian w kościach. Zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia zmian ogniskowych i złamań kości, szczególnie w wypadku złamania obejmującego tylko część obwodu kości. Pozwala prognozować ryzyko złamania patologicznego i zaplanować profilaktyczną stabilizację. TK w diagnostyce szpiczaka nie wymaga stosowania kontrastu [Ise i Takagi 2007, Weldon 2009, Winterbottom i Shaw 2009].

Badanie radioizotopowe nie ma zastosowania w diagnostyce powikłań kostnych szpiczaka mnogiego. Jest stosowane do wykrycia przerzutów do układu kostnego innych typów nowotworów [Winterbottom i Shaw 2009].

PET (pozytonowa tomografia emisyjna) jest badaniem czułym, pozwala na wczesne wykrycie powikłań kostnych i monitorowanie ich ewolucji w czasie leczenia. Jednak jest to stosunkowo kosztowne i trudno dostępne badanie. Skanowanie całego ciała przy



Ryc. 18.3. Obraz w RM obustronnej jałowej martwicy głów kości udowych po przewlekłej glikokortykosteroidoterapii

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 275

użyciu PET to technika obrazowania obecnie na etapie badań eksperymentalnych. Wstępne wyniki sugerują jej przydatność w monitorowaniu przebiegu choroby, szczególnie tzw. postaci niewydzielających [Winterbottom i Shaw 2009].

Densytometria jest pomocna w ocenie zmian gęstości tkanki kostnej będącej pośrednim wskaźnikiem stopnia jej uszkodzenia i stopnia poprawy po zastosowaniu bisfosfonianów [Winterbottom i Shaw 2009].

Biopsja tkankowa może być użyta do diagnostyki samotnych zmian kostnych lub pozakostnych szpiczaka mnogiego [Winterbottom i Shaw 2009].

Do monitorowania odpowiedzi na leczenie nowotworów wywołujących osteolizę kostną przydatne są markery obrotu kostnego. Do oceny resorpcji kości używamy deoksypirydynoliny (Dpyr) skrosowanej z kolagenem, ale przydatność tego i innych markerów do monitorowania chorych ze szpiczakiem mnogim jest niejednoznaczna i wątpliwa. Pomiar Dpyr jest dokładniejszy niż inne markery oznaczane w moczu, np. hydroksyprolina czy wydalanie na czczo wapnia. U-Dpyr może służyć do różnicowania między szpiczakiem mnogim a MGUS oraz jako marker osteolitycznej aktywności kości. Poziom karboksy-telopeptydu kolagenu typu I (ICTP) w surowicy może być prognostycznym markerem uszkodzenia kości w szpiczaku mnogim. Aktywność frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi nie zwiększa się w szpiczaku mnogim, chyba że chory jest w trakcie leczenia złamań kości. Poziom osteokalcyny w szpiczaku mnogim zwykle spada przy rozległym uszkodzeniu kości; może być prawidłowy, a nawet podniesiony we wczesnym etapie choroby oraz u pacjentów, którzy nie mają widocznych uszkodzeń kości [Heider i wsp. 2006, Yeh i Berenson 2006].

POWIKŁANIA KOSTNE SZPICZAKA MNOGIEGO

Złamania patologiczne kości

Rozrost ognisk osteolitycznych w kościach długich oraz płaskich prowadzi do obniżenia ich wytrzymałości mechanicznej. Jest to proces stopniowy, związany z rozwojem choroby. Do złamań dochodzi po przypadkowym, niewielkim urazie. Charakterystyczne jest, że siła, która wywołuje złamanie, jest bardzo mała, np. próba przesunięcia stołka jest powodem złamania kości ramiennej. Miejsce złamania zwykle odpowiada największemu osteolitycznemu ubytkowi kości. Przeważnie nie ma dużego przemieszczenia odłamów. Złamanie z dużym przemieszczeniem odłamów może być powikłane uszkodzeniem naczyń i nerwów. Często w okolicy szczeliny złamania widzimy liczne drobne złamania ścian osteolitycznego ubytku kości [Stastný i wsp. 2007]. Przed złamaniem chory może odczuwać dolegliwości bólowe wywołane mikropęknięciami korowej warstwy kości nad osteolitycznym ubytkiem kostnym. Należy wtedy skontrolować kość, wykonując RTG w dwóch prostopadłych projekcjach, a w razie wątpliwości TK zagrożonego odcinka kości. Chorych z rozpoznanymi w TK mikropęknięciami kwalifikujemy do operacyjnej profilaktycznej stabilizacji. Sposób prognozowania ryzyka złamania patologicznego przedstawiają tab. 18.1 oraz tab. 18.2 [Durie i Salmon 1975].

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 276

Klasyfikacja	Nowe badanie RM lub PET
MGUS (gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu)	wszystkie bez ogniskowych uszkodzeń
Stopień 1A	jedno ognisko szpiczaka mnogiego i/lub ograniczony obraz choroby
Stopień 1B	< 5 zmian ogniskowych; łagodne rozsianie choroby
Stopień 2A/B	5–20 zmian ogniskowych; umiarkowane rozsianie choroby
Stopień 3A/B	> 20 zmian ogniskowych; poważne rozsianie choroby
A kreatynina w surowicy < 2 mg/dl, postać choroby niepozaszpikowa	
B kreatynina w surowicy > 2 mg/dl, postać choroby pozaszpikowa	

Tab. 18.1. Klasyfikacja uszkodzeń kości według podziału Durie-Salmon Plus [Durie i Salmon 1975]

Jałowa martwica kości

Wielkim problemem dla lekarzy i chorych ze szpiczakiem mnogim jest powikłanie w postaci jałowej martwicy kości. Jałowa martwica kości jest zaburzeniem ukrwienia nasad kości, które w większości przypadków wywołują urazy (głównie złamania z przemieszczeniem), ale może być też powikłaniem steroidoterapii, radioterapii, alkoholizmu, palenia papierosów, hiperlipidemii czy niedokrwistości sierpowatej [Stastný i wsp. 2007]. Stosowanie statyn u pacjentów z hiperlipidemią zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości [Weldon 2009].

W szpiczaku mnogim ból stawu biodrowego wywołany jest niszczeniem stawu przez zniekształconą głowę kości udowej. Dochodzi do tego w wyniku utraty jej wytrzymałości mechanicznej z powodu jałowej martwicy kości. Wywołuje ona martwicę osteoblastów, co prowadzi do uszkodzenia beleczek kostnych tworzących rusztowanie głowy kości udowej. Ciężar ciała zgniata wtedy i zniekształca okrągłą głowę kości udowej. Powstała w ten sposób zmiana kształtu głowy kości udowej jest przyczyną rozwoju wczesnych zmian zwyrodnieniowych stawu biodrowego [Stastný i wsp. 2007, Weldon 2009]. U większości chorych jałowa martwica kości pozostaje bezobjawowa, nie wywołuje bólu stawu biodrowego, ogranicza ruchomość i wywołuje przykurcze stawu [Talamo i wsp. 2005, Yeh i Berenson 2006]. Ból wywołany jałową martwicą powstałą w czasie leczenia szpiczaka mnogiego obserwujemy u 18% pacjentów. Jej przebieg pozostaje stabilny u 77% chorych, poprawia się u 3% i pogarsza się u 20%. Implantacji endoprotezy stawu biodrowego wymaga 3% wszystkich chorych ze szpiczakiem mnogim. W przypadku jałowej martwicy głowy kości udowej komplikującej szpiczaka mnogiego implantacji endoprotezy stawu biodrowego wymaga 31% chorych. Jałowa martwica kości częściej występuje wśród mężczyzn, ale przy niższym stosunku mężczyzn do ko-

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 277

Objawy	Punkty		
	1	2	3
Lokalizacja	kończyna górna	kończyna dolna	okolica międzykrętarzowa kości udowej
Ból	łagodny	umiarkowany	związany z obciążeniem ciężarem ciała
Typ uszkodzenia	guz z komórek blastycznych szpiku kostnego i krwi	mieszany	lityczny
Rozmiar uszkodzenia	< 1/3 średnicy kości	1/3–2/3 średnicy kości	> 2/3 średnicy kości
Suma punktów 7 lub mniej to 5% ryzyko złamania kości. Niskie ryzyko złamań, wskazane jest leczenie zachowawcze, chemioterapia/radioterapia.			
Suma punktów 8 to 15% ryzyko złamań kości. Informuje o zagrożeniu złamaniem kości. Należy rozważyć profilaktyczną operacyjną stabilizację zagrożonej kości.			
Suma punktów większa niż 9 to 33% ryzyko i duże prawdopodobieństwo złamania. Wskazana profilaktyczna operacyjna stabilizacja kości zagrożonej złamaniem.			

Tab. 18.2. System punktowej oceny prawdopodobieństwa złamania patologicznego [Durie i Salmon 1975]

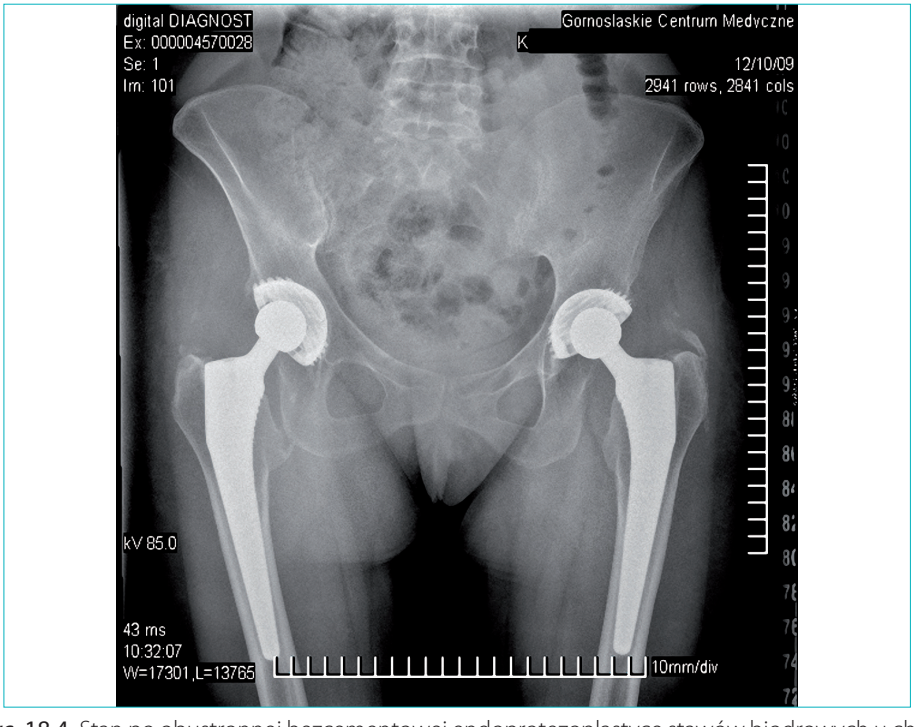
biet (2,7:1) w populacji ogólnej (8:1) [Talamo i wsp. 2005]. Chorych z dolegliwo-ściami bólowymi stawu biodrowego w przebiegu szpiczaka mnogiego poddajemy ocenie RM w celu wykluczenia lub potwierdzenia jałowej martwicy kości.

Jałowa martwica głowy kości udowej jest jednym z cięższych, ale i stosunkowo rzadkich powikłań leczenia szpiczaka mnogiego steroidami [Kamata i wsp. 2008]. Spotykamy ją u 9% chorych ze szpiczakiem. Średnio od początku leczenia szpiczaka mnogiego do wystąpienia martwicy kości upływa 12 miesięcy (2–41 miesięcy). Choroba może mieć lokalizację wielomiejscową, w 82% w głowie kości udowej. Jednoczesna jałowa martwica obu głów kości udowych występuje w 79% przypadków, przy czym w drugim stawie biodrowym pojawia się średnio o 8 miesięcy później (3–19 miesięcy) [Talamo i wsp. 2005, Winterbottom i Shaw 2009]. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia jałowej martwicy kości ze względu na konieczność stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów jest GvH. Wystąpieniu martwicy kości może sprzyjać deficyt komórek macierzystych podścieliska po przeszczepie [Stastný i wsp. 2007]. Rozległość uszkodzeń nasad kości przez jałową martwicę, jak i ich liczba w trakcie leczenia GvH mogą być zaskakująco duże. Martwica może objąć obustronnie: głowy kości udowych,

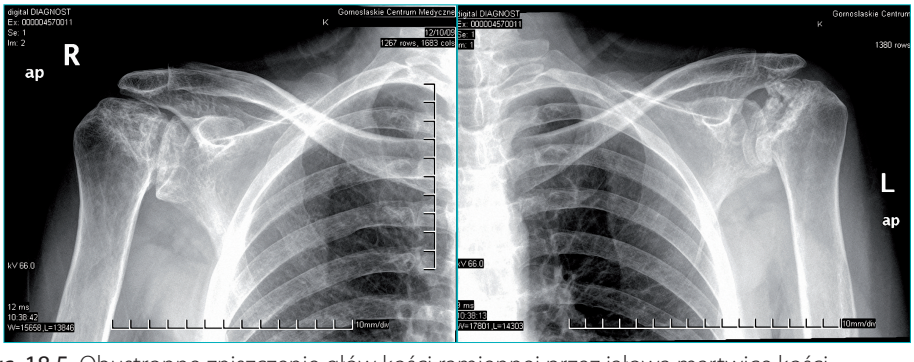
r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 278

głowy kości ramiennych, bloczki kości skokowych i nasady bliższe kości piszczelowych. Przykład tak rozległego powikłania steroidoterapii zaobserwowano u chorej, lat 41, leczonej z wykorzystaniem przeszczepu szpiku kostnego z powodu szpiczaka mnogiego. Przeszczep był powikłany GvH (ryc. 18.4, 18.5, 18.6, 18.7).

Trzy podstawowe czynniki ryzyka rozwoju martwicy kości to: skumulowana dawka deksametazonu, płeć męska oraz młody wiek. Lecząc szpiczaka, należy rozważyć obniżenie skumulowanej dawki glikokortykosteroidów u młodych mężczyzn będących grupą wysokiego ryzyka wystąpienia jałowej martwicy kości. Talidomid może być łączony z deksametazonem bez obawy o zwiększenie ryzyka martwicy kości [Kamata



Ryc. 18.4. Stan po obustronnej bezcementowej endoprotezoplastyce stawów biodrowych u chorej wywołany jałową martwicą głów kości udowych

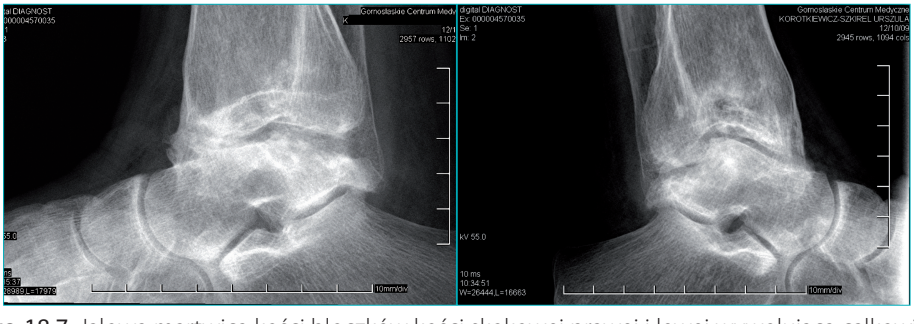


Ryc. 18.5. Obustronne zniszczenie głów kości ramiennej przez jałową martwicę kości

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 279



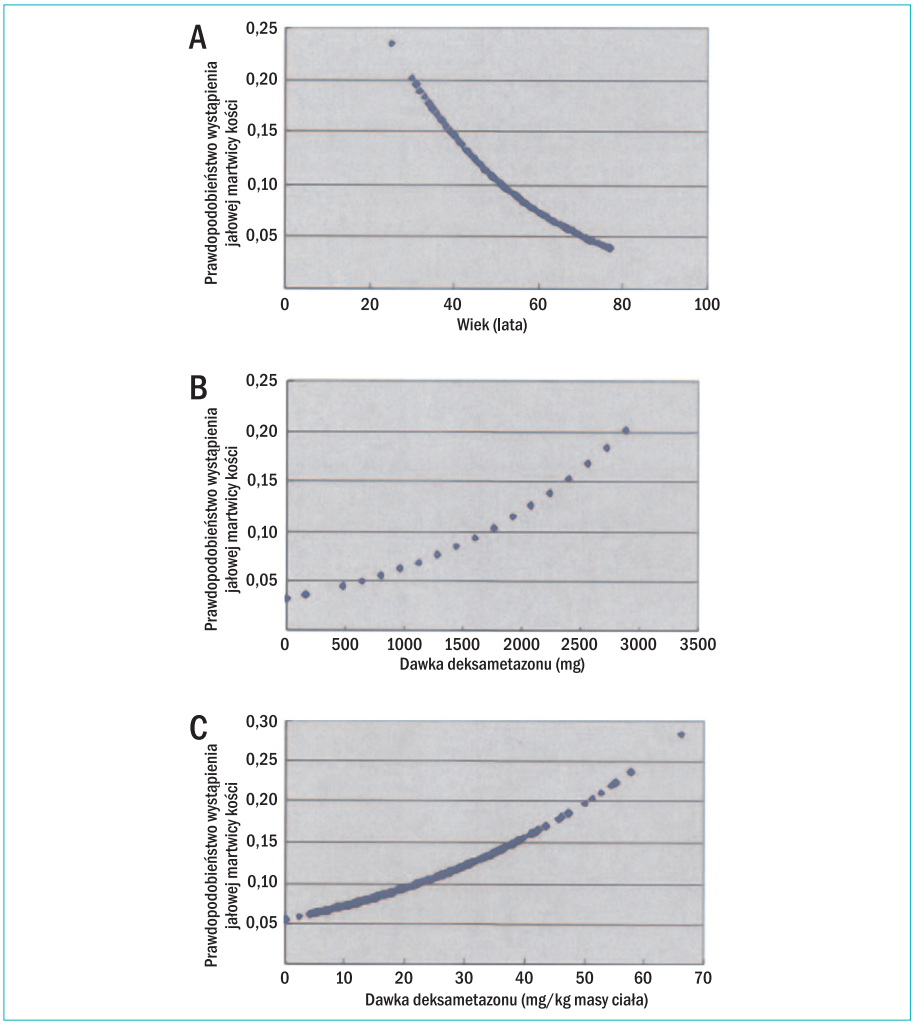
Ryc. 18.6. Chora z jałową martwicą kości przedziałów bocznych nasad bliższych kości piszczelowych i zapadnięciem ich powierzchni stawowych



Ryc. 18.7. Jałowa martwica kości bloczków kości skokowej prawej i lewej wywołująca całkowitą destrukcję stawów skokowych górnych

i wsp. 2008, Talamo i wsp. 2005]. Istnieje zależność pomiędzy rzeczywistą dawką deksametazonu a prawdopodobieństwem wystąpienia jałowej martwicy kości [Kamata i wsp. 2008]. Pacjent z łączną dawką deksametazonu 2880 mg będzie miał 20% szans na rozwój martwicy kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia jałowej martwicy kości podczas leczenia szpiczaka mnogiego u dwudziestopięcioletniego chorego wynosi 24% i jest 6 razy większe niż w przypadku pacjenta siedemdziesięciosiedmioletniego. Może to wynikać ze spadku liczby receptorów glikokortykosteroidowych następującego wraz ze starzeniem się chorego [Talamo i wsp. 2005] (ryc. 18.8).

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 280



Ryc. 18.8. Prawdopodobieństwo wystąpienia jałowej martwicy kości w zależności od wieku, dawki deksametazonu oraz masy ciała [Talamo i wsp. 2005]

LECZENIE POWIKŁAŃ KOSTNYCH SZPICZAKA MNOGIEGO

Leczenie farmakologiczne

Postęp w leczeniu powikłań kostnych szpiczaka przyniosły bisfosfoniany hamujące osteoklastyczną resorpcję kości. Stosowanie ich zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia bólów kostnych, złamań kręgów czy hiperkalcemii, istotnie poprawiając ja-

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 281

kość życia chorych. Nie ma jednak różnic w długości życia pomiędzy chorymi ze szpiczakiem mnogim leczonym bisfosfonianami i bez nich [Berenson i wsp. 2006, Ise i Takagi 2007, Yeh i Berenson 2006]. Bisfosfoniany stanowią część systemowego podejścia do leczenia przeciwbólowego przy powikłaniach kostnych szpiczaka mnogiego w połączeniu z radioterapią i leczeniem ortopedycznym [Ise i Takagi 2007].

Stosowanie bisfosfonianów zmniejsza ból związany z jałową martwicą kości, ale skuteczniejszy efekt przeciwbólowy zapewnia interwencja ortopedyczna [Weldon 2009].

Leczenie operacyjne

Operacja nie leczy szpiczaka mnogiego. Pozwala na wyleczenie następstw i/lub powikłań. Leczenie operacyjne nie przedłuża życia chorych z szpiczakiem, ale poprawia jego jakość i komfort życia.

Leczenie złamań patologicznych kości

Leczenie zachowawcze patologicznych złamań kości w przebiegu szpiczaka mnogiego jest nieskuteczne i nie doprowadza do zrostu złamania. Można je podjąć, gdy stan ogólny chorego uniemożliwia przeprowadzenie operacji. Uszkodzona kończyna wymaga wtedy unieruchomienia ze wszystkimi niedogodnościami z tego wynikającymi: niewygodą opatrunku gipsowego, zagrożeniem wtórnym przemieszczeniem odłamów, zrostem w nieprawidłowym ustawieniu odłamów, przykurczami stawowymi, długotrwałą rehabilitacją, dłuższą hospitalizacją [Ajay Pal Singh i wsp. 2008, Healey i Brown 2000, Stastný i wsp. 2007].

W przypadku złamań dokonanych lub zagrażających w obrębie trzonów kręgosłupa, kości miednicy, kości udowych i ramiennych preferujemy leczenie operacyjne. Ma ono zapobiec złamaniu kości osłabionej przez nowotwór oraz leczyć złamania dokonane. Operacja poprzez odtworzenie warunków anatomicznych i biomechanicznych ma przywrócić pełną funkcję kończyny w jak najkrótszym czasie. Celem operacji jest doprowadzenie do zrostu złamania kości oraz skrócenie okresu rehabilitacji. Klasyczne wskazania do operacji to: złamania otwarte (powikłane uszkodzeniem neurowaskularnym, przemieszczone i niedające się nastawić z powodu przesunięcia tkanek miękkich), przemieszczone złamania dostawowe i śródstawowe, złamania wielopoziomowe oraz wielomiejscowe. Należy pamiętać, że skutki decyzji medycznych podjętych na początku leczenia są zwykle nieodwracalne i warunkują powodzenie leczenia. Termin operacji uzależniamy od stanu ogólnego chorego oraz typu złamania. Jeśli same złamania kości długich nie stanowią zagrożenia życia, przed zespoleniem konieczne są inne procedury ratujące życie. Złamanie otwarte, szczególnie powikłane uszkodzeniem dużych naczyń, powinno być leczone operacyjnie w trybie nagłym. Zespolenie złamania niepowikłanego powinno być wykonane w trybie doraźnym, niezwłocznie po zakwalifikowaniu do znieczulenia. Optymalne terminy: wczesny w 1.–2. dobie po urazie oraz odroczony w 7.–10. dniu po urazie (po ustąpieniu objawów uszkodzenia tkanek miękkich, obrzęku, wygojeniu uszkodzeń skóry, otarć, ran). W technikach zespoleń zamkniętych (gwóźdź śródszpikowy ryglowany, płyty LISS) ze względu na większą mobilność odłamów dogodniejszy jest okres bezpośrednio po urazie. W złamaniach leczonych operacyjnie w trybie odroczonym, w których nastąpiło znaczne skrócenie odłamów, konieczne jest nastawie-

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 282

nie otwarte. Jeśli nie ma bezwzględnych wskazań do niezwłocznej operacji, zespolenie powinno być wykonywane w trybie planowym, przez pełny i będący w dobrej dyspozycji zespół operacyjny. Statystyki wskazują na większy odsetek powikłań u operowanych w trybie ostrodyżurowym i związane z tym zwiększone o 50% koszty leczenia. Na możliwość przygotowania chorego do operacji wpływają: choroby nowotworowe (np. szpiczak mnogi), zaburzenia krzepnięcia, schorzenia immunologiczne wymagające przewlekłej steroidoterapii (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowy). Schorzenia te stanowią zagrożenie dla gojenia tkanek miękkich, zwiększają ryzyko zakażeń, destabilizacji zespoleń czy powikłań zrostu. Po zespoleniu konieczne jest wtedy przedłużone odciążenie oraz dodatkowe unieruchomienie kończyny [Healey i Brown 2000, Stastný i wsp. 2007, Yeh i Berenson 2006].

Preferuje się raczej zamknięte i małoinwazyjne techniki operacyjne niż otwarte. Należy tworzyć warunki najbardziej zbliżone do fizjologicznego zrostu, unikać śródoperacyjnej dewitalizacji odłamów kostnych, pozbawiania okostnej, termicznego uszkodzenia kości (tępe frezy, wiertła). Jeśli tylko istnieją warunki, należy stosować zespolenia stabilne zamiast szwu kostnego czy zespoleń minimalnych. Preferujemy implanty z tytanu, które mogą pozostać w organizmie bez ryzyka niepożądanych odczynów oraz pozwalają na późniejsze wykonanie RM. W leczeniu złamań trzonów preferujemy zespolenia śródszpikowe gwoździami ryglowanymi zamiast zespoleń płytkami, a w leczeniu złamań nasadowo-przynasadowych zespolenia płytkami LISS. Gwóźdź śródszpikowy, w przeciwieństwie do stabilizacji płytą, pod względem biomechanicznym stabilizuje złamanie najkorzystniej i przy małym ryzyku powstania stawu rzekomego. Pozwala to na użytkowanie kończyny nawet przed zrostem złamania. Wskazania do użycia gwoździ śródszpikowych możemy rozszerzyć, gdy używamy gwoździ śródszpikowych z możliwością ryglowania wielopłaszczyznowego. Gwóźdź zawsze ryglujemy statycznie. W celu zachowania ukrwienia odokostnowego preferuje się wprowadzanie gwoździa śródszpikowego techniką „na zamknięto", bez otwierania miejsca złamania i pod kontrolą RTV (rentgenotelewizji). Podjęcie decyzji o rodzaju stabilizacji ułatwia algorytm uzależniający wybór implantu od typu i lokalizacji złamania kości:

A. Złamania trzonu:
- złamania proste poprzeczne, skośne, spiralne – zespolenie gwoździem ryglowanym metodą zamkniętą; złamania z 1 odłamem pośrednim obejmującym do ½ obwodu kości – zespolenie gwoździem ryglowanym metodą zamkniętą;
- złamania z 1 odłamem pośrednim obejmującym powyżej ½ obwodu kości – przy małym przemieszczeniu odłamów zespolenie gwoździem ryglowanym metodą zamkniętą; przy znacznym przemieszczeniu odłamów – zespolenie gwoździem ryglowanym metodą otwartą z zastosowaniem dodatkowych pętli lub kabli;
- złamania z dwoma i więcej odłamami pośrednimi – przy znacznym przemieszczeniu odłamów zespolenie gwoździem ryglowanym metodą otwartą z zastosowaniem dodatkowych pętli lub kabli, wyjątkowo zespolenie płytą LISS/LCP.

B. Złamania nasadowo-przynasadowe, dostawowe i śródstawowe:
- złamania nasadowo-przynasadowe – zespolenia śrubami kaniulowanymi, śrubowo-płytkowe płytą LISS/LCP, gwóźdź śródszpikowy ryglowany wielopłaszczyznowo;
- złamania dostawowe – zespolenie pod kontrolą artroskopową śrubami kaniulowanymi i/lub śrubowo-płytkowe płytą LISS;
- złamania śródstawowe – zespolenie śrubami biowchłanialnymi.

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 283

W przypadku złamań patologicznych w przebiegu szpiczaka mnogiego nie wycina się zmiany będącej przyczyną złamania. W wyjątkowych przypadkach, u osób starszych z zaawansowaną osteoporozą, możemy po założeniu gwoździa śródszpikowego wypełnić ubytki kości cementem kostnym. Użycie cementu kostnego wzmacnia mechanicznie kość, a dodatkowo wysoka temperatura wiązania cementu niszczy termicznie komórki nowotworowe. Złamanie goi się wraz z uzyskaniem remisji szpiczaka mnogiego [Healey i Brown 2000, Stastný i wsp. 2007] (ryc. 18.9, 18.10).

Do leczenia złamań w przebiegu szpiczaka mnogiego nie stosujemy stabilizatorów zewnętrznych ani standardowych płyt AO. Spowodowane jest to spodziewanym długim okresem gojenia się złamania. Dopuszczalne jest stosowanie płyt typu LISS pod warunkiem użycia śrub ryglujących się w płycie. Tworzy się wtedy stabilizator jednopłaszczyznowy klamrowy, stabilizujący miejsce złamania nawet przy osteoporozie.

Problemy stwarzają złamania kości miednicy. Zwykle rozległość i liczba osteolitycznych ubytków kości utrudniają operacyjną stabilizację złamania. Złamania talerza kości biodrowej, gałęzi kości łonowej i kulszowej możemy wtedy leczyć zachowawczo, odciążeniem przy użyciu pary kul łokciowych. Złamania przebiegające przez panewkę stawu biodrowego wywołane uszkodzeniem kości przez komórki szpiczaka leczymy odciążeniem stawu. W przypadku rozwoju zmian zwyrodnieniowych stawu biodrowego chorego kwalifikuje się do endoprotezy stawu pod warunkiem remisji choroby i wygojenia osteolitycznych zmian kości w okolicy panewki. Endoprotezoplastyka przed wygojeniem ognisk nowotworu grozi wczesnym obluzowaniem implantu [Akiki i Arlettaz 2007, Shaw 1995, Winterbottom i Shaw 2009].

Ważnym elementem terapii powikłań kostnych szpiczaka mnogiego jest leczenie wspomagające. Istotne jest utrzymanie aktywności fizycznej, której zakres ustalamy z lekarzem ortopedą leczącym powikłania. Zwykle można dobrać optymalne dla chorego



Ryc. 18.9. Złamanie patologiczne trzonu kości ramiennej u chorego K-S.B., lat 69

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 284



Ryc. 18.10. Wygojenie złamania po zespoleniu ryglowanym gwoździem śródszpikowym

ćwiczenia, spacery, pływanie, ćwiczenia rozciągające i wzmacniające czy zajęcia jogi [Dvorak 2006].

ENDOPROTEZOPLASTYKA STAWÓW PO JAŁOWEJ MARTWICY KOŚCI

Pojawienie się jałowej martwicy kości jest początkiem rozwoju zmian zwyrodnieniowych. Jest chorobą, której nie jesteśmy w stanie zatrzymać, możemy jedynie modyfikować jej przebieg, spowalniając rozwój. Schorzenie najczęściej dotyczy stawów biodrowych, może też wystąpić w stawach kolanowych, ramiennych i skokowych. Szczególna rola w leczeniu zachowawczym przypada usprawnianiu ruchowemu, które pozwala utrzymać ruchomość stawu oraz ma działanie przeciwbólowe. W przypadku choroby stawu biodrowego staramy się przede wszystkim utrzymać zgięcie i wyprost. Ma to duże znaczenie dla zachowania samodzielności chorego, ponieważ umożliwia mu np. schylanie się.

Leczenie operacyjne zmian zwyrodnieniowych stawów wywołanych jałową martwicą kości polega na implantacji endoprotez stawu: biodrowego, kolanowego, ramiennego, skokowego. Rozwój małoinwazyjnych metod operacyjnych (MIS, *minimal invasiv surgery*) do implantacji endoprotez całkowitych stawu biodrowego, kifoplastyki i wertebroplastyki, pozwala na skrócenie czasu rehabilitacji i pobytu w szpitalu i ułatwia szybki powrót do normalnej aktywności [Huo i wsp. 2006, Wojciechowski i wsp. 2007].

Dostęp przedni małoinwazyjny do implantacji endoprotezy stawu biodrowego polega na dojściu do stawu bezpośrednio od przodu, w przegrodzie mięśniowej pomiędzy

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 285

m. pośladkowym średnim i m. napinaczem powięzi szerokiej a głową prostą m. czworogłowego i m. krawieckiego. Umożliwia implantację endoprotezy stawu biodrowego bez uszkodzenia przyczepów mięśniowych i ich brzuśców, w porównaniu ze standardowymi dostępami operacyjnymi zmniejsza ból pooperacyjny oraz utratę krwi. Ponieważ nie uszkadza mięśni pośladkowych i ich przyczepów, zapobiega pojawieniu się utykania po operacji w wyniku objawu Trendelenburga. Skraca czas pobytu w szpitalu oraz usprawniania ruchowego, umożliwia choremu szybszy powrót do pełnej aktywności i poprawia jakość życia [Wojciechowski i wsp. 2007].

Wskazaniem do implantacji endoprotezy stawu jest ból wywołany niszczeniem stawu biodrowego przez zniekształconą głowę kości udowej. Endoproteza stawu biodrowego skutecznie uwalnia chorego od bólu i pozwala zrezygnować z leków przeciwbólowych. Zwiększa jakość życia chorego przez poprawę ruchomości stawu, przywrócenie samodzielności oraz umożliwienie działalności zawodowej. Prawidłowo założona endoproteza z powierzchniami tocznymi z materiałów trudno ścieralnych (ceramika–ceramika, metal–metal, ceramika–metal) umożliwia rekreacyjne uprawianie sportu [Huo i wsp. 2006].

Endoproteza stawu jest zabiegiem wysokospecjalistycznym, wymagającym doświadczonego personelu medycznego i współpracy pacjenta. Towarzyszą jej liczne powikłania oraz śmiertelność 0,5–2%, dlatego decyzję o zabiegu należy starannie rozważyć. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku osób młodych, ponieważ endoproteza stawu zawsze ma ograniczoną żywotność, rzadko większą niż 20–25 lat. Z uwagi na wiek chorych istnieje duże prawdopodobieństwo zużycia i/lub obluzowania endoprotezy. Wymiana endoprotezy jest zawsze bardziej skomplikowana i niesie zwiększone ryzyko powikłań niż pierwotna operacja [Tabutin i Cambas 2009]. Konsekwencje nieudanej operacji są poważne, często związane z utratą zdolności zarobkowych i koniecznością przejścia na rentę.

Bardzo ostrożnie kwalifikuje się do endoprotezy stawu chorych z ogniskami szpiczaka mnogiego w kości biodrowej, szczególnie przy ich lokalizacji w okolicy panewki stawu. Istnieje wtedy duże ryzyko wczesnego obluzowania panewki endoprotezy z migracją jej do wnętrza miednicy [Akiki i Arlettaz 2007, Kunisada i Choong 2000, Shaw 1995]. Ze stosowaniem endoprotez stawu biodrowego wiąże się nadmierna i nieodpowiedzialna internetowa reklama firm produkujących endoprotezy. Sugerują one powrót do pełnej i niczym nieograniczonej aktywności fizycznej oraz minimalizują ryzyko powikłań [Huo i wsp. 2006].

Najczęstszymi powikłaniami śródoperacyjnymi endoprotezoplastyki są złamania lub przebicia trzonu kości udowej, złamania panewki kostnej stawu, uszkodzenia części strzałkowej nerwu kulszowego lub nerwu zasłonowego, uszkodzenia naczyń biodrowych zewnętrznych lub zasłonowych oraz duża utrata krwi. Innymi wczesnymi komplikacjami pooperacyjnymi są zakażenia (0,5–1%), zwichnięcia (8–10%) oraz zakrzepica żył głębokich w przypadku niestosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (40–60%). Do powikłań późnych zalicza się aseptyczne obluzowanie protezy (głównie cementowej), złamanie implantu (młodzi, aktywni chorzy, nadmierna waga), skostnienia pozaszkieletowe, migracje panewki. Powikłania te często zmuszają do wymiany endoprotezy, a w wyjątkowych przypadkach do jej całkowitego usunięcia i wytworzenia tzw. biodra wiszącego [Akiki i Arlettaz 2007, Huo i wsp. 2006, Kunisada i Choong 2000, Shaw 1995].

Jałowe obluzowanie panewki i trzpienia endoprotezy (głównie cementowej) istotnie skraca czas jej funkcjonowania. Proces obluzowania inicjowany jest przez wolne cząstki polietylenu, powstałe w wyniku tarcia głowy endoprotezy o panewkę, oraz inne cząstki

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 286

pochodzące ze zużywającej się endoprotezy. Cząstki te stymulują pojawienie się oraz rozmnożenie makrofagów i komórek olbrzymich typu ciała obcego i ich migrację do jamy maziowej i przestrzeni okołostawowej. W procesie uprzątania ciał obcych uwalniają się z makrofagów, w tym głównie z histiocytów i granulocytów obojętnochłonnych, enzymy proteolityczne, głównie katepsyny lizosomalne i metaloproteazy. Powstała w ten sposób resorpcja tkanki kostnej daje stopniowe obluzowanie trzpienia i panewki endoprotezy. Dotyczy to głównie endoprotez z powierzchniami tocznymi polietylen–ceramika, polietylen–metal [Włodarski 2005]. W przypadku powierzchni tocznych ceramika–ceramika podstawowym problemem jest ryzyko pęknięcia ceramiki oraz pojawienia się głośnych pisków wydawanych przez ścierającą się ceramikę. Powierzchnie metal–metal są najtrwalsze, ale jony metali wydzielające się z produktów tarcia mogą powodować jałowe obluzowanie endoprotezy, mają potencjalne działanie nowotworowe oraz mogą wywoływać wady płodu. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym po implantacji endoprotezy z takimi powierzchniami powinny urodzić dziecko do 5 lat od daty operacji [Beldame i wsp. 2009, Huo i wsp. 2006].

Zmiany osteolityczne dookoła endoprotezy (szczególnie bezcementowej) u chorych ze szpiczakiem mnogim wymagają diagnostyki różnicowej pomiędzy ogniskami kostnymi choroby a jałowym obluzowaniem endoprotezy [Beldame i wsp. 2009, Kunisada i Choong 2000, Tabutin i Cambas 2009].

PODSUMOWANIE

Mimo olbrzymiego postępu w leczeniu i optymistycznych prognoz co do długości życia szpiczak mnogi stanowi nieuleczalną chorobę zagrożoną licznymi powikłaniami ze strony układu kostnego. Pojawienie się jałowej martwicy głowy kości udowej oraz/lub złamań patologicznych powoduje znaczny spadek jakości życia. Leczenie ortopedyczne daje szansę na jej poprawę.

Piśmiennictwo

Ajay P.S., Surbhi M., Arun P.S. *Spontaneous bilateral fracture of the proximal humerus: an unusual presentation of multiple myeloma*. J Can Chir 2008; 51 (4): 95–96.

Akiki A., Arlettaz Y. *Multiple myeloma as a cause of rapid acetabular osteolysis*. Rev Med Suisse 2007; 3 (123): 1968–1970.

Beldame J., Carreras., Oger P., Beaufils P. *Cementless cups do not increase osteolysis risk in metal-on-metal total hip arthroplasty*. Orthopaedics & Traumatology 2009; 95: 478–490.

Berenson J.R., Rajdev L., Broder M. *Bone complications in multiple myeloma*. Cancer Biol Ther 2006; 5 (9): 1082–1085.

Durie B.G.M., Salmon S.E. *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer 1975; 36: 842–854.

Dvorak C. *Common complaints, difficult diagnosis: multiple myeloma*. J Am Acad Nurse Pract 2006; 18 (5): 190–204.

Healey J.H., Brown H.K. *Complications of bone metastases-surgical management*. Concer 2000; 88: 2940–2951.

Heider U., Fleissner C., Zavrski I., Kaiser M., Hecht M., Jakob C., Sezer O. *Bone markers in multiple myeloma*. Eur J Cancer 2006; 42 (11): 1544–1553.

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 287

Huo M.H., Parvizi J.J., Gilbert N.F. *What's New in Hip Arthroplasty*. J. Bone Joint Surg(Am) 2006; 88: 2100–2113.

Ise M., Takagi T. *Bone lesion in multiple myeloma*. Nippon Rinsho 2007; 65 (12): 2224–2228.

Kamata N., Oshitani N., Sogawa M., Yamagami H., Watanabe K., Fujiwara Y., Arakawa T. *Usefulness of magnetic resonance imaging for detection of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory bowel disease on long-term corticosteroid treatment*. Scand J Gastroenterol 2008; 43 (3): 308–313.

Kunisada T., Choong P.F.M. *Major reconstruction for periacetabular metastasis. Early complications and outcome following surgical treatment in 40 hips*. Acta Orthop Scand 2000; 71 (6): 585–590.

Roodman G.D. *Mechanism of bone metastasis*. N Engl J Med 2004; 350: 1655–1664.

Shaw J.A. *Multiple myeloma. A differential consideration for osteolysis surrounding total hip arthroplasties*. J Arthroplasty 1995; 10 (3): 397–400.

Stastný E., Chaloupka R., Trc T., Handl M. *Orthopaedic treatment of osteolytic lesions in long bones of multiple myeloma patients*. Cas Lek Cesk 2007; 146 (1): 35–39.

Tabutin J., Cambas P.M. *Hip arthroplasty up to the age of 30 and considerations in relation to subsequent revision*. Hip Int 2009; 19 (3): 201–205.

Talamo G., Angtuaco E., Ronald C., Walkre R.C., Li Dong, Miceli M.H., Zangari M., Tricot G., Barlogie B., Anaissie E. *Avascular Necrosis of Femoral and/or Humeral Heads in Multiple Myeloma: Results of a Prospective Study of Patients Treated With Dexamethasone-Based Regimens and High-Dose Chemotherapy*. Journal of Clinical Oncology 2005; 23 (22): 5217–5223.

Tauchmanovà L., De Rosa G., Serio B., Fazioli F., Mainolfi C., Lombardi G., Colao A., Salvatore M., Rotoli B., Selleri C. *Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and a review*. Cancer 2003; 97 (10): 2453–2461.

Weldon D. *The effects of corticosteroids on bone: osteonecrosis (avascular necrosis of the bone)*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103 (2): 91–97.

Winterbottom A.P., Shaw A.S. *Imaging patients with myeloma*. Clinical Radiology 2009; 64: 1–11.

Włodarski J. *Stabilność endoprotez cementowych stawu biodrowego w świetle badań histopatologicznych, numerycznych i eksperymentalnych*. Bio-Algorithms and Med-systems Journals 2005; 1: 197–204.

Wojciechowski P., Kusz D., Kopeć K., Borowski B. *Małoinwazyjne dostępy operacyjne w endoprotezoplastyce stawu biodrowego*. Ort Tr Reh 2007; 1 (6); vol. 9, 1–7.

Yeh H.S., Berenson J.R. *Myeloma bone disease and treatment options*. Eur J Cancer 2006; 42 (11): 1554–1563.

r18_:Layout 1 2010-07-12 12:17 Strona 288

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 289

19

Małgorzata Raźny

Szpiczakowa choroba kostna. Leczenie wspomagające – zastosowanie bisfosfonianów

Multiple myeloma bone disease. Supportive therapy – the use of bisphosphonates

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 290

Streszczenie

Szpiczak mnogi charakteryzuje się postępującą destrukcją tkanki kostnej. W procesie tym odgrywają rolę wzajemne oddziaływania pomiędzy komórkami plazmatycznymi, komórkami mikrośrodowiska a osteoklastami przy udziale cząsteczek adhezyjnych. Istotą powstawania ognisk osteolitycznych jest zachwianie równowagi pomiędzy osteoprotogeryną pochodzącą z osteoblastów a receptorem RANKL znajdującym się na powierzchni osteoklastów i plazmocytów. W terapii zmian osteolitycznych stosuje się bisfosfoniany. Mechanizm ich działania opiera się na hamowaniu apoptozy, obniżaniu poziomu IL-6, działaniu cytotoksycznym w stosunku do osteoklastów. Ograniczeniem w ich stosowaniu jest gorsza biodostępność dla drogi doustnej, nefrotoksyczność oraz obserwowana w czasie dłuższego stosowania martwica kości szczękowej. Obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL o nazwie denosumab.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, osteoliza, bisfosfoniany, denosumab.

Abstract

Multiple myeloma characterizes with progressive bone tissue destruction. Beetween plasmatic cells, microenvironment cells and osteoclasts perform each other influences, by adhesion molecules participation. The meaning of ostheolythic changes is balance weakeness beetween osteoprotogerin coming from osteoblasts and RANKL receptors which on osteoclasts and plasmatic cells are present. In ostheolythic changes bisphosphonates are applied. Their efficiency mechanism bases on apoptosis inhibition, Il-6 level lowering and cythotoxic effect to the ostheoclasts. Their limit therapy using is: worse bioaccesibility for oral using, nephrotoxicyty and osteonecrosis of the jaw, which during longer appling is observed. There are clinical researches on monoclonal anty RANKL antibody application, called denosumab.

Key words: multiple myeloma, osteolytic lesions, bisphosphonates, denosumab.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 291

Szpiczak mnogi jest schorzeniem nowotworowym wielonarządowym związanym z destrukcją układu kostnego. W chwili rozpoznania około 80% chorych na szpiczaka prezentuje zajęcie układu kostnego. Zmiany dotyczą głównie kości czaszki, miednicy, kręgów, żeber, mostka, obojczyków oraz kości długich. Obraz charakterystycznych zmian kostnych przedstawia się w postaci ograniczonych, okrągłych ubytków osteolitycznych, którym towarzyszy uogólniona osteoporoza. Postępujący proces destrukcyjny prowadzi do złamań patologicznych kości, złamań kompresyjnych trzonów kręgów z zagrożeniem ucisku na rdzeń kręgowy i upośledzenia ruchów, ponadto jest przyczyną dolegliwości bólowych, a także hiperkalcemii, która z kolei może przyczyniać się do wystąpienia niewydolności nerek. Zaledwie 1% zmian ma charakter osteosklerotyczny.

Dla oceny stopnia zaawansowania zmian kostnych w szpiczaku posługujemy się skalą czterostopniową [Skotnicki i wsp. 1999, Wierzbowska 2000]:

- stadium 0 – brak zmian kostnych,
- stadium 1 – osteoporoza,
- stadium 2 – umiarkowane zmiany osteolityczne,
- stadium 3 – zaawansowana destrukcja układu kostnego.

Proces destrukcji tkanki kostnej w szpiczaku mnogim jest wynikiem przewagi procesów destrukcyjnych nad kościotworzeniem. W warunkach fizjologicznych obydwa procesy pozostają w stanie równowagi. W kościach dokonuje się ciągły proces przebudowy, w czasie którego stara kość jest resorbowana przez osteoklasty, a w miejscu resorpcji tworzona jest nowa tkanka kostna przez osteoblasty. Tkankę kostną w ⅔ stanowią struktury mineralne, przede wszystkim kryształy hydroksyapatytu. Pozostałą ⅓ kości stanowi macierz organiczna, której 90% przypada na kolagen typu I, a reszta to białka niekolagenowe, do których należą: osteokalcyna, laminina, fibronektyna, powierzchniowe proteoglikany, sialoproteina, glikoproteiny – integryny. Sialoproteiny i glikoproteiny razem z występującą fibronektyną i trombospondyną pełnią funkcję białek adhezyjnych, umożliwiających oddziaływanie pomiędzy komórkami oraz między komórkami a nieupostaciowanymi elementami przestrzeni pozakomórkowej [Kraj 1998]. Cząsteczki adhezyjne należą do co najmniej pięciu klas, tj. nadrodziny immunoglobulin, integryn, proteoglikanów powierzchniowych, selektyn i kadheryn [Pogłód 2002].

Cząsteczki adhezyjne występujące zarówno na powierzchni komórek, jak i w postaci wolnej łączącej się ze swoistymi komórkowymi ligandami odgrywają ważną rolę w patogenezie szpiczaka mnogiego poprzez umożliwienie adhezji komórek szpiczakowych do elementów środowiska szpikowego, ułatwianie procesu migracji komórek nowotworowych poza śródbłonek naczyń (rola cząsteczek VLA-4, V-CAM 1), adhezji komórek plazmatycznych do podścieliska szpiku, rozsiewu plazmocytów poza szpik z powstawaniem odległych przerzutów, w tym postaci białaczkowej (VLA-5). Innym mechanizmem patogenetycznym, w którym biorą udział cząstki adhezyjne podścieliska, jest hamowanie apoptozy. Hamowanie apoptozy następuje na drodze wzbudzania oporności na chemioterapię poprzez cząstki adhezyjne [Damiano i wsp. 1999]. Udział w tym zjawisku przypisuje się integrynom oraz metaloproteinazom [Kelly i wsp. 2000] obecnym zarówno w macierzy, jak i na komórkach szpiczakowych.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 292

Rodzina cząsteczek	Rodzaje cząsteczek	Znaczenie
nadrodzina immunoglobulin	PECAM ICAM-1 NCAM VCAM	adhezja międzykomórkowa
integryny integryny beta-1	VLA (1-6)	oddziaływanie międzykomórkowe oraz między komórkami a białkami podścieliska, tj. fibrynogenem, lamininą, fibronektyną
integryny beta-2 (leukocytarne)	LFA1 Mac-1	w proliferacji nowotworowej
powierzchniowe proteoglikany	HCAM Syndekan-1	zasiedlanie i adhezja do białek: fibronektyny, kolagenu, hialuronianu
selektyny, kadhedryny		oddziaływania międzykomórkowe

Objaśnienia skrótów:
PECAM – płytkowo-śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna
ICAM-1 – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna
NCAM – cząsteczka adhezyjna komórki nerwowej
VCAM-1 – naczyniowa cząsteczka adhezyjna
VLA – integryny późnej aktywacji
LFA1 – antygen czynnościowy limfocytów – 1
HCAM – cząsteczka adhezyjna związana z zasiedlaniem

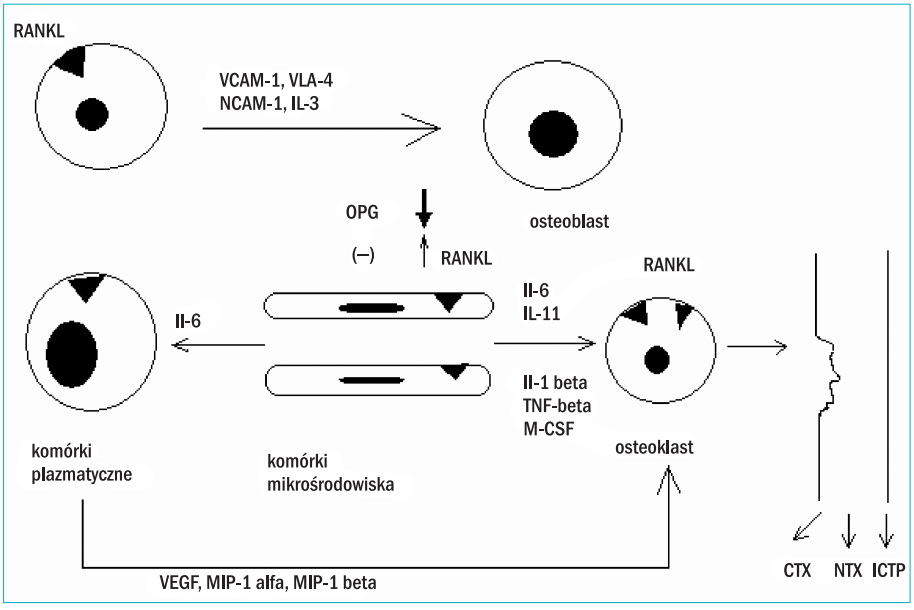
Tab. 19.1. Cząsteczki adhezyjne – podział i znaczenie w szpiczaku plazmocytowym

Mechanizm powstawania zmian osteolitycznych w szpiczaku jest wynikiem nadmiernej aktywacji osteoklastów przez substancje wydzielane przez tkankę nowotworową. Należą do nich: Il-1 beta, Il-6, Il-11, czynnik martwicy nowotworów (TNF beta), peptyd podobny do parathormonu (PTH-RP), chemokiny: MIP1 alfa i MIP1 beta oraz SDF-1 alfa (*stromal derived factor-1 alfa*). Dodatkowo uwalniane przez komórki podścieliska substancje, takie jak czynnik transformujący (TGF-beta), insulinopodobny czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów, M-CSF, powodując wzrost guza, nasilają aktywność osteoklastów. Główny czynnik stymulujący wzrost plazmocytów – interleukina 6 jest wytwarzana również przez same komórki kostne, w tym przez osteoblasty oraz mikrośrodowisko szpiku [Kraj 2009, Klein i wsp. 1995].

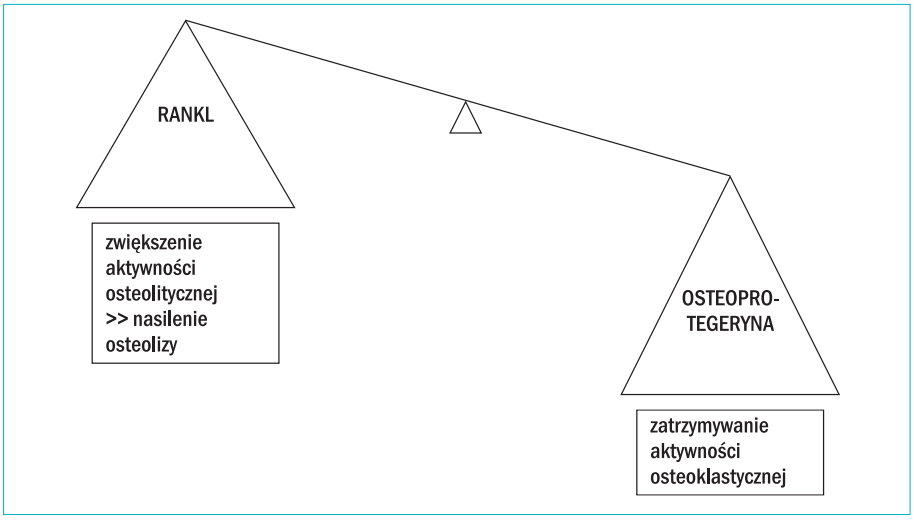
Na powierzchni osteoklastów znajduje się receptor RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa B*) należący do rodziny receptora dla TNF, który fizjologicznie wywołuje zmiany w cytoszkielecie osteoklastu, w konsekwencji prowadząc do resorpcji kości. Jest on receptorem komórkowym dla RANKL (RANKL, *ligand for receptor activator of*

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 293

NF-kB – białko transmembranowe wykazujące homologie ze składnikami rodziny ligandów TNF obecne na osteoklastach, komórkach zrębu i plazmocytach), determinuje powstawanie i różnicowanie preosteoklastów [Kraj 2008]. Po związaniu RANK/RANKL następuje stymulacja osteoklastów, ich różnicowanie i pobudzenie resorpcji kostnej przez osteoklasty. Dzieje się to poprzez aktywowanie receptora TRAF 6. Połączenie to z kolei aktywuje kinazy JNK i IKK, promując drogę fosforylacji białek i transkrypcji DNA, co powoduje różnicowanie i dojrzewanie osteoklastów [Chen i wsp. 2007].



Ryc. 19.1. Mechanizm powstawania zmian osteolitycznych w szpiczaku



Ryc. 19.2. Wywoływanie osteolizy kości w szpiczaku wskutek zaburzenia równowagi między ekspresją RANKL a ekspresją osteoprotegeryny

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 294

Wiązanie RANKL do jego receptora RANK jest hamowane przez osteoprotegerynę (OPG). W warunkach fizjologicznych jest to naturalny czynnik hamujący osteoklastogenezę, odpowiadający białku TNF, wydzielany przez osteoblasty i komórki macierzy kostnej. Osteoprotegeryna pełni funkcję rozpuszczalnego receptora dla RANKL, blokując jego wpływ na proliferację i aktywację osteoklastów. W warunkach fizjologicznych między RANKL a osteoprotegeryną zachodzi równowaga.

Zachwianie tej równowagi prowadzi do zaburzeń strukturalnych w kościach. W przypadku niedoboru OPG dochodzi do osteopenii, przy niedoborze RANKL rozwija się osteopetroza. Komórki szpiczaka indukują i zwiększają ekspresję RANKL, hamują produkcję OPG w mikrośrodowisku szpiku, co wyzwala osteoklastogenezę i w konsekwencji osteolizę na drodze zaburzenia równowagi pomiędzy RANKL a jego naturalnym inhibitorem OPG [Giuliani i wsp. 2001, Centkowski i wsp. 2008]. U chorych na szpiczaka mnogiego potwierdzono podwyższony stosunek RANKL/OPG korelujący z destrukcją kostną i zwiększeniem markerów biochemicznych aktywności choroby w postaci wzrostu poziomu surowiczego NTX, CTX lub ICTP (*carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen*), które są produktami degradacji kolagenu typu I [Kraj 2009]. Doświadczenia przeprowadzone *in vitro* na modelu mysim wykazują również hamujący wpływ komórek szpiczakowych na proces osteoblastogenezy. Zjawisko hamowania powstawania i różnicowania osteoblastów wiąże się z wzajemnymi oddziaływaniami cząstek adhezyjnych, m.in. integryny typu VCAM-1,VLA-4, NCAM-1 oraz interleukiny 7 i interleukiny 3 produkowanych przez plazmocyty [Giuliani i wsp. 2006]. Dodatkowo obserwowano zjawisko indukowania apoptozy osteoblastów poprzez zwiększanie się obecności receptora Fas na komórkach linii osteoblastycznej [Kraj 2008, Silvestris i wsp. 2004]. Na modelu mysim potwierdzono hamowanie szlaku sygnalizacyjnego Wnt odpowiadającego w warunkach fizjologicznych za proces prawidłowego różnicowania się osteoblastów [Tian i wsp. 2003].

Zjawisko resorpcji kostnej, proces nowotworzenia to zjawisko wzajemnego oddziaływania zarówno macierzy międzykomórkowej, osteoblastów, osteoklastów, jak i samych komórek szpiczakowych z udziałem wielu molekuł adhezyjnych [Teoh i wsp. 1997]. Jego poznanie stwarza możliwości opracowania nowych leków hamujących rozwój choroby poprzez działania na te różnorakie mechanizmy.

BISFOSFONIANY

Istotną rolę w leczeniu chorych ze szpiczakiem odgrywa zahamowanie procesu destrukcji tkanki kostnej. Stosowane metody terapii przeciwnowotworowej w postaci chemioterapii pomimo redukcji masy nowotworu i remisji schorzenia nie cofają ani nie hamują destrukcji kostnej. Dlatego istotną rolę przypisuje się terapiom wspomagającym, hamującym proces resorpcji tkanki kostnej. Do tych metod należy stosowanie bisfosfonianów oraz radioterapii miejscowej.

Wskazaniem do zastosowania bisfosfonianów jest zarówno osteoliza, jak i ciężka osteopenia, potwierdzone badaniami radiologicznymi – standardowymi radiogramami lub oceną w rezonansie magnetycznym, tomografii komputerowej, względnie pozytronowej tomografii, czyli tzw. PET. Bisfosfoniany mają rekomendacje do stosowania jako lek przeciwbólowy, którego efektem działania jest redukcja i kontrola bólu. To działanie mieści się w podstawowym celu farmakoterapii, jakim jest poprawa jakości życia.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 295

Bisfosfoniany zmniejszają dolegliwości bólowe i wiążą się ze zmniejszeniem zużycia środków przeciwbólowych, poprawiając tym samym komfort życia. Mają zastosowanie jako metoda towarzysząca chemioterapii, radioterapii i terapii chirurgicznej.

Drugim zasadniczym wskazaniem – oprócz zmniejszenia dolegliwości bólowych – jest zmniejszenie i opóźnienie destrukcji kostnej. Obecnie zarówno gammapatia monoklonalna, postać szpiczaka odosobnionego, jak i bezobjawowy „tlący się" szpiczak nie są rekomendowane do leczenia bisfosfonianami [Kyle i wsp. 2007, Lay i wsp. 2006].

BUDOWA I WŁAŚCIWOŚCI

Bisfosfoniany są to syntetyczne analogi pirofosforanów, substancji naturalnych hamujących *in vivo* mineralizację kości. W praktyce wykorzystuje się ich zdolności hamowania resorpcji kostnej. Analogicznie do pirofosforanu wiążą się w kościach z hydroksyapatytem – wykorzystując wysokie powinowactwo do jonów wapnia, gromadzą się selektywnie w miejscach nasilonego obrotu kostnego, hamując proces przebudowy kości przez zmniejszenie powierzchni jej resorpcji oraz głębokości powstających zatok erozyjnych. Związane z substancją mineralną kości ulegają wchłonięciu przez osteoklasty, co prowadzi do przyspieszenia ich apoptozy i zahamowania działania [Drake i wsp. 2008]. Siła wiązania bisfosfonianów z jonami wapnia maleje wraz ze zmniejszaniem pH środowiska. W warunkach naturalnych resorpcja kości odbywa się w kwaśnym środowisku występującym właśnie w pobliżu osteoklastów. Powoduje to, iż w miejscu aktywności osteoklastów lek osiąga najwyższe stężenie.

Mechanizm działania bisfosfonianów opiera się na ich budowie biochemicznej. Wiązanie z hydroksyapatytem jest możliwe dzięki podobieństwu budowy chemicznej, w dwóch wiązaniach węglowo-fosforanowych atom tlenu zostaje bowiem zastąpiony przez atom węgla. Dzięki połączeniu P-C-P (fosfor–węgiel–fosfor) zamiast P-O-P (fosfor–tlen–fosfor) związek staje się oporny na enzymatyczną hydrolizę pod wpływem fosfatazy. Efekt antyresorpcyjny uzależniony jest głównie od budowy podstawników przy resztach fosforanowych i węglu, hamowanie mineralizacji jest zaś uzależnione od grupy P-C-P. Wskutek różnych podstawników łączących się z atomem węgla zsyntetyzowano kilka generacji bisfosfonianów, będących pochodną najprostszej postaci etydronianu, którego siłę działania określono na 1. W przypadku najprostszego bisfosfonianu – etydronianu, siła działania antyresorpcyjnego jest jednakowa z siłą hamowania procesu mineralizacji. Biorąc pod uwagę największy wpływ etydronianu na hamowanie mineralizacji, z uwagi na wywoływanie demineralizacji kości jest on najmniej odpowiednim preparatem w długotrwałym leczeniu. Zarówno klodronian, jak i pamidronian w dawkach terapeutycznych nie powodują demineralizacji [Kraj 1997].

W przypadku bisfosfonianów wyższej generacji, o bardziej złożonych podstawnikach (utworzonych przez dodanie podstawnika aminowego bądź aromatycznego), aby osiągnąć efekt antyresorpcyjny, można stosować znacznie mniejsze dawki niż w przypadku etydronianu, co zmniejsza ryzyko zaburzenia procesu mineralizacji kości. W praktyce oznacza to, że największe znaczenie mają preparaty o największej rozpiętości między dawką antyresorpcyjną a hamującą mineralizację.

Mechanizm działania bisfosfonianów w szpiczaku mnogim opiera się na ich hamującym wpływie na proces powstawania i czas przeżycia osteoklastów. W badaniach

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 296

in vitro wykazano, że bisfosfoniany zmniejszały rozwój osteoklastów z ich prekursorów, jak również zmniejszały migrację osteoklastów do powierzchni kości, gdzie w warunkach prawidłowych dokonują resorpcji. W doświadczeniach na modelu mysim wykazano, iż bisfosfoniany mogą indukować apoptozę plazmocytów szpiczakowych oraz osteoklastów [Hughes i wsp. 1995]. Mechanizm apoptozy ma być wynikiem hamowania szlaków kwasu mewalonowego, którego końcowym produktem są metaloproteinazy macierzy biorące udział w procesie degradacji kolagenu [Kraj i wsp. 2000]. Pod wpływem bisfosfonianów dochodzi do uszkodzenia lizosomów w obrębie osteoklastu, a przez to do zaburzenia uwalniania enzymów przez osteoklast. Wykazano ponadto działanie cytotoksyczne bisfosfonianów w stosunku do osteoklastów w mechanizmie zwiększenia przepuszczalności błony osteoklastu dla jonów wapnia, jonu amoniowego (dzięki podobieństwu budowy chemicznej), przez co osteoklast, resorbując bisfosfonian, przestaje być zdolny do resorpcji tkanki kostnej.

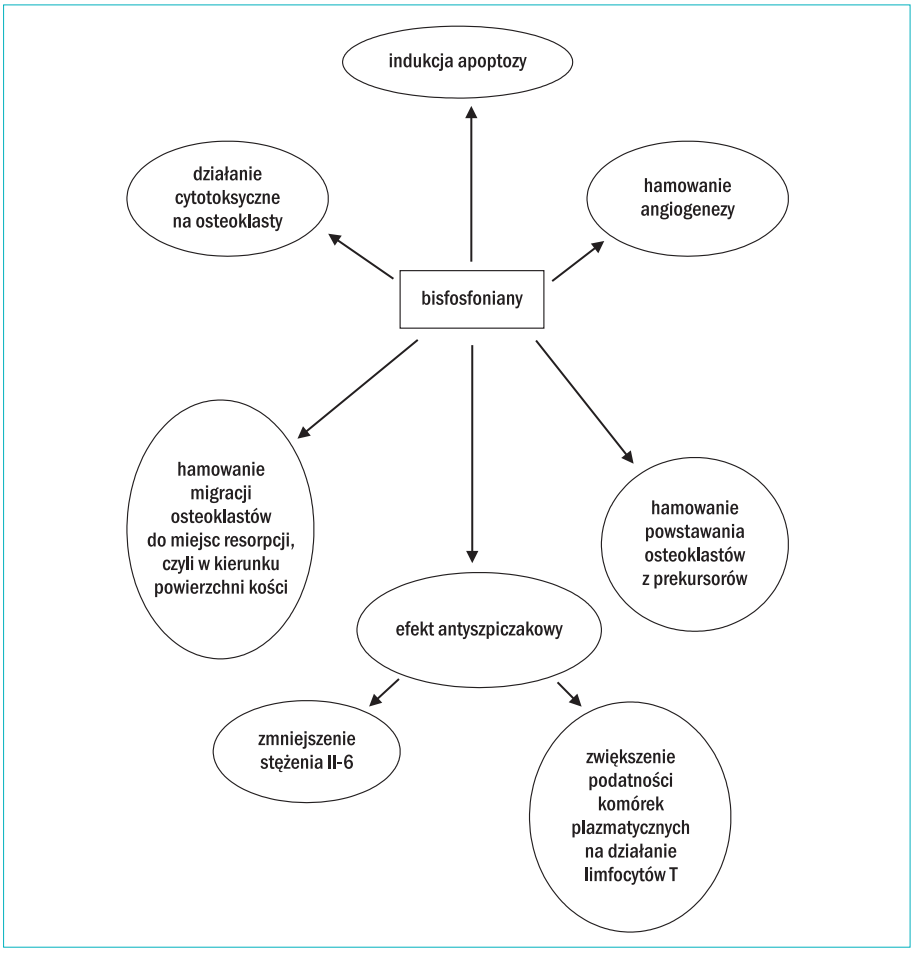
Przeprowadzone badania oceniające stężenie interleukiny 6 u chorych na szpiczaka otrzymujących pamidronian potwierdziły obniżanie się poziomu Il-6 pod wpływem leku [Savage i wsp. 1996, Passeri i wsp. 1994]. Cytokina ta odpowiada za stymulowanie resorpcji kostnej, ale także jest istotnym czynnikiem wzrostowym i hamującym apoptozę w szpiczaku. Redukcja dostępności tej cytokiny w mikrośrodowisku szpiku kostnego w wyniku działania bisfosfonianów może nie tylko zredukować utratę masy kostnej, ale także mieć antyszpiczakowy efekt. Prowadzone doświadczenia na zwierzętach wykazały, że aminobisfosfoniany wywierają silne działanie hamujące angiogenezę, więc tym samym mają działanie antyonkogenne.

Przeprowadzone badania *in vitro* wykazały zwiększenie podatności komórek szpiczaka pod wpływem bisfosfonianów na cytotoksyczne działanie limfocytów *gamma delta T*, czego efektem końcowym jest efekt przeciwnowotworowy [Kunzmann i wsp. 2000].

Markery kostnej resorpcji, takie jak NTX, CTX, czyli N, C-końcowy telopeptyd kolagenu I oraz 5b-izoenzym kwaśnej fosfatazy, których wzrost koreluje z progresją choroby, ulegają zmniejszeniu pod wpływem bisfosfonianów. Badania potwierdziły dodatkowo silniejszy efekt działania zoledronianu niż pamidronianu w postaci znacząco większego spadku ich poziomu po kwasie zoledronowym niż po pamidronianie. Oznaczenia tych markerów mają jednak zastosowanie jedynie w badaniach naukowych, nie są wymagane do monitorowania terapii bisfosfonianami w codziennej praktyce [Kyle i wsp. 2007].

W praktyce klinicznej bisfosfoniany znalazły szerokie zastosowanie w latach 90. XX wieku. Opublikowane wówczas prace na temat ich działania potwierdziły zmniejszenie powstawania nowych ognisk osteolitycznych, mniejszy odsetek chorych doznających różnych komplikacji szkieletowych przy redukcji bólów kostnych [Berenson i wsp. 1996]. Potwierdzeniem są przeprowadzone przez Berensona badania w okresie 21 miesięcy podawania dożylnego pamidronianu. Badana przez Berensona grupa chorych (392 osoby) na szpiczaka plazmocytowego otrzymywała pamidronian w dawce 90 mg co 4 tygodnie łącznie z chemioterapią przeciwnowotworową. Oceniano incydenty hiperkalcemii, radiologicznie stwierdzane nowe złamania patologiczne, potrzebę radioterapii zmian lokalnych, zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę jakości życia według skali ECOG, a także czas przeżycia. Grupa porównawcza otrzymywała placebo łącznie z chemioterapią. W grupie chorych otrzymujących pamidronian uzyskano zmniejszenie częstości świeżych złamań patologicznych o 24% – w porównaniu z 41% w grupie bez pamidronianu. Mediana przeżycia w pierwszej grupie wynosiła 21 miesięcy, w grupie drugiej – 14 miesięcy [Berenson i wsp. 1996].

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 297



Ryc. 19.3. Mechanizm działania bisfosfonianów w szpiczakowej chorobie kostnej

Powyższe doświadczenia potwierdził przeprowadzony w latach 1993–1996 program badawczy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Przeprowadzone badanie objęło 46 chorych leczonych chemioterapią VMCP/VBAP. W tej grupie u 23 osób zastosowano pamidronian 60 mg dożylnie, a 23 chorych zostało poddanych jedynie chemioterapii. Średnia liczba powikłań kostnych po roku w grupie leczonej bisfosfonianami wyniosła 1,82 w porównaniu z 2,71 w grupie kontrolnej przy porównywalnym czasie przeżycia chorych [Kraj 2001, Kraj i wsp. 2000].

W Europie dopuszczone są do terapii trzy bisfosfoniany: klodronian, pamidronian, zoledronian.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 298

Preparat	Działanie względem etydronianu
etydronian	1
klodronian	10
pamidronian	10
alendronian	500–1000
ryzedronian	1000–5000
ibandronian	10000
zoledronian	20000

Tab. 19.2. Działanie antyresorpcyjne bisfosfonianów w porównaniu z etydronianem

Generacja	I	II	III
Struktura	brak atomów azotu	posiadają atom azotu	
Rodzaje	etydronian klodronian	pamidronian alendronian	ryzedronian zoledronian
Mechanizm działania	Wbudowywanie cząsteczki do trójfosforanu adenozyny, w wyniku czego zostaje zahamowana aktywność ADP/ATP translokazy w błonie mitochondrialnej osteoklastu. Dzięki temu działa cytotoksycznie w stosunku do osteoklastu [Raje i wsp. 2000].	Hamowanie syntetazy pirofosforanu farnezylu [Stajszczyk 2001], enzymu szlaku przemian kwasu mewalonowego. Zahamowanie przemian prowadzących do wiązania białek regulatorowych z błoną komórkową, co prowadzi do apoptozy osteoklastów z uniemożliwieniem im czynności resorpcyjnej [Shipman i wsp. 1998].	

Tab. 19.3. Podział bisfosfonianów

BIODOSTĘPNOŚĆ BISFOSFONIANÓW

Ograniczeniem stosowania doustnych bisfosfonianów jest zaledwie 0,5–3% wchłanialność podanej dawki.

Wchłanianie bisfosfonianów dodatkowo zmniejsza przyjmowanie ich razem z pokarmem, zwłaszcza bogatym w wapń lub inne dwuwartościowe kationy, prowadzące do chelatacji preparatu w przewodzie pokarmowym. Lek należy przyjmować na czczo i nie powinno się go łączyć z pokarmami ani płynami zawierającymi wapń, jak mleko czy

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 299

woda mineralna. Z wchłoniętej dawki ok. 20–50% klodronianu dostaje się do kości, gdzie ulega wbudowaniu, pozostała część jest wydalana z moczem.

W przypadku dożylnego pamidronianu ok. 60–70% wchłoniętej dawki podlega resorpcji kostnej. Czas półtrwania we krwi nie przekracza jednej godziny.

Okres półtrwania bisfosfonianu wbudowanego do kości jest bardzo długi, przeciętnie wynosi kilka lat. Lecznicze stężenie utrzymuje się w kościach bardzo długo po zaprzestaniu podawania leku. Wbudowane preparaty nie ulegają metabolizacji. Kumulacja pamidronianu w kościach zależy wyłącznie od podanej dawki podczas całego okresu leczenia. Pamidronian nie ulega biotransformacji. Po podaniu dożylnym przeciętnie 20–50% dawki przechodzi w ciągu 72 godzin do moczu w postaci niezmienionej. Wydalanie odbywa się w 90% przez nerki, a jedynie do 10% jest wydalane z kałem.

Z uwagi na złą biodostępność bisfosfonianów doustnych preferowaną droga podawania jest droga parenteralna. Doustne preparaty winny być przeznaczone dla chorych o ograniczonych możliwościach systematycznej i częstej kontroli szpitalnej.

Czas trwania terapii bisfosfonianami większość ekspertów określa na okres 2 lat po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji schorzenia. Jednakże pozostawia się możliwość wydłużania indywidualnego leczenia ponad 2 lata przy dowodach aktywnej choroby kostnej, także z zastosowaniem dawek zredukowanych lub w większych odstępach, tj. co 3 miesiące. Wybrani chorzy mogą odnieść korzyści z takiej terapii i pozostawia się to jako niezależną decyzję lekarzowi prowadzącemu [Terpos i wsp. 2009]. Bezpieczeństwo przedłużonego podawania bisfosfonianów przedstawiono w badaniach grupy włoskiej w 2005 roku [Guarneri 2005]. Ponadto wznowa choroby, w tym progresja kostna udokumentowana badaniem radiologicznym lub badaniami dodatkowymi, jak RM, TK, jest również wskazaniem do wznowienia zaprzestanej terapii bisfosfonianami.

Okres leczenia u chorych, u których zastosowano procedurę przeszczepową, został określony na 2 lata przy uzyskaniu statusu niecałkowitej remisji oraz na okres 1 roku terapii bisfosfonianami dla chorych z uzyskaniem całkowitej remisji [Kyle i wsp. 2007].

TOLERANCJA LECZENIA A OBJAWY UBOCZNE

Tolerancja terapii bisfosfonianami jest stosunkowo dobra. W przypadku drogi dożylnej obserwuje się krótkotrwałe i przejściowe reakcje gorączkowe, zaczerwienienie twarzy, czasem z towarzyszącymi bólami mięśniowymi, nasilenie dolegliwości bólowych w zakresie układu kostnego, limfopenię, trombocytopenię. Objawy grypopodobne dotyczą głównie preparatów zawierających azot, ustępują po 3 dniach samoistnie, czasem wymagają podania leków objawowych typu paracetamol.

Rzadszymi powikłaniami mogą być: zakrzepowe zapalenie żył, hipokalcemia, hipofosfatemia, powikłania oczne (zapalenie twardówki i naczyniówki), przejściowy wzrost stężenia transaminaz (u 10–40% pacjentów po 24–48 godzinach od podania, trwający do 2 dni). W przypadku występowania objawów hipokalcemii i hipofosfatemii stosuje się uzupełniające podawanie witaminy D i wapnia. Dla osób mało przebywających na słońcu wytyczne zalecają przyjmowanie rutynowo 600 mg wapnia oraz 400 jednostek witaminy D_3 w ciągu doby.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 300

Dożylne podanie dużych dawek w bolusie może spowodować wystąpienie ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek poprzez wywołanie martwicy cewek nerkowych. Wysokie stężenie bisfosfonianów we krwi powoduje powstawanie związków bisfosfonianów z jonami metali, które wytrącają się i blokują kapilary kłębuszków nerkowych. Zagrożenie zwiększa się przy szybkiej infuzji leku. Dlatego w czasie terapii bisfosfonianami zaleca się monitorowanie elektrolitów, klirensu kreatyniny, albuminurii. Przy kolejnych podaniach konieczne jest kontrolowanie, czy klirens kreatyniny nie obniżył się więcej niż o 10% od wyjściowej wartości. Jeśli zachodzi obawa, że następuje narastanie niewydolności nerek, należy rozważyć redukcję dawek i wydłużenie odstępu pomiędzy infuzjami, tak by kolejna dawka leku została podana po powrocie klirensu kreatyniny do wartości wyjściowej, z wydłużeniem czasów podawania leków: zoledronianu do 30 min, pamidronianu do 4 godzin. Wytyczne kładą nacisk na to, by nie skracać czasu podawania leku, jak i odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami, choć zalecenia nie są ujednolicone. W Europie przyjęto czas podawania pamidronianu i klodronianu jako wlew 4-godzinny, a kwasu zoledronowego jako wlew 15-minutowy przy prawidłowej czynności nerek (dla uniknięcia potencjalnie nefrotoksycznego działania leku). Warto jednak wspomnieć, że w USA czas wlewu pamidronianu ustalono na 2 godziny [Chantzichristos i wsp. 2008].

W 2008 roku ukazała się praca Johanssona obejmująca 79 chorych, u których nie stwierdzano przed rozpoczęciem leczenia niewydolności nerek. Pacjenci otrzymywali w latach 2003–2007 pamidronian we wlewie trwającym 1 godzinę. Przeprowadzona analiza potwierdziła brak negatywnego wpływu skrócenia czasu wlewu pamidronianu do 1 godziny na parametry czynności nerek [Chantzichristos i wsp. 2008].

Wytyczne dotyczące terapii bisfosfonianami zakładają również monitorowanie albuminurii i w przypadku narastania jej ponad 0,5 g/dobę należy rozważyć przerwanie terapii na okres 3–6 miesięcy do czasu poprawy wskaźnika [Kyle i wsp. 2007]. Jeśli klirens kreatyniny jest poniżej 30 ml/min, zasadniczo jest to wskazanie do przerwania terapii zoledronianem; w przypadku pamidronianu niektórzy proponują redukcję dawki do 30 mg i wydłużenie czasu podawania powyżej 4 godzin przy odpowiednim nawodnieniu chorego.

W przypadku preparatów doustnych mogą występować nieznaczne dolegliwości dyspeptyczne: bóle brzucha, wzdęcia, nudności, biegunki, objawy zapalenia przełyku, wymioty. Częstość tych powikłań jest stosunkowo duża, określana nawet na 50%. Dla uniknięcia tych niekorzystnych objawów w zaleceniach wymienia się przyjmowanie pozycji stojącej lub siedzącej przez 30 minut po zażyciu doustnych preparatów.

Analizy efektu terapii chorych otrzymujących preparaty doustne wykazały nieprzestrzeganie u ponad połowy chorych zaleceń przyjmowania leku – głównie redukcji dawek lub przerywania terapii. W przypadku niewydolności nerek wytyczne mówią o redukcji dawki bisfosfonianów doustnych o połowę przy klirensie kreatyniny poniżej 12 ml/min.

Liczne publikacje wykazują związek długotrwałego stosowania bisfosfonianów z występowaniem martwicy aseptycznej kości szczękowej. Na problem zwrócono uwagę po doniesieniach lekarzy dentystów – głównie w USA w 2003 roku [Badros i wsp.] – o częstszym występowaniu przypadków ostrej martwicy żuchwy. Doniesienia dotyczyły chorych, u których w przebiegu różnych nowotworów z osteolizą podawano dożylnie bisfosfoniany. Zostały wówczas opisane obrazy niezagojonych ubytków po usunięciu zębów, występowanie martwaków, odsłonięcie kości przy potwierdzeniu radiologicznym procesu niszczenia kości w postaci ognisk lizy, fragmentacji, złamań. Chorzy

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 301

zgłaszali szereg symptomów – począwszy od dolegliwości bólowych, poprzez obrzęk, zapalenie dziąseł, objaw „ruszania się" zębów, uczucie zdrętwienia szczęk, po objawy zmian miejscowych z ranami, powstawaniem przetok, złamań. Badania histologiczne nie potwierdzały utkania nowotworowego. U podłoża tych zmian leżą zarówno zmiany niedokrwienne miejscowe powstałe w wyniku antyangiogennego działania bisfosfonianów, jak również udział mikrośrodowiska sprzyjającego infekcjom. Procesy infekcyjne pogłębiają odczyn kwaśny, co powoduje łatwiejsze uwalnianie bisfosfonianów z hydroksyapatytu – w wyniku czego zwiększa się odpowiedź zapalna oraz działanie toksyczne bisfosfonianów na otaczające tkanki prowadzące do mikrouszkodzeń kości [Marx 2003]. Badania przeprowadzone w ośrodkach w Mediolanie i Rzymie potwierdzały częstsze występowanie martwicy szczęk po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 560 mg pamidronianu i 80 mg kwasu zoledronowego [Cafro i wsp. 2005].

W przypadku stosowania zoledronianu częstość martwicy kości szczękowej określa się na 1–15% w ciągu 4 lat, objaw występuje rzadziej przy stosowaniu pamidronianu, a incydentalnie przy preparatach doustnych. Najczęściej martwica kości szczękowej występuje przy terapii zoledronianem i ryzyko rośnie w miarę wydłużania się czasu terapii. Dane z literatury podają, że 1% epizodów po 12 miesiącach rośnie do 11%, a według niektórych do 13% po 4 latach w przypadku stosowania zoledronianu; w przypadku pamidronianu ryzyko bliskie zeru w ciągu pierwszych dwóch lat terapii wzrasta do 7% po 4 latach [Durie 2005]. Szczególne ryzyko niosą ze sobą zabiegi stomatologiczne, stosowanie steroidów, chemioterapia i radioterapia. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami wskazana jest sanacja jamy ustnej, a w trakcie terapii unikanie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych i zwrócenie szczególnej uwagi na higienę jamy ustnej. W przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych, jak również wystąpienia objawów zakażenia zębów wskazane jest wstrzymanie terapii bisfosfonianami na okres co najmniej 3 miesięcy. Wystąpienie tego rodzaju powikłania w trakcie leczenia jest wskazaniem do przerwania podawania bisfosfonianów, a także do rozważenia redukcji dawek steroidów o 50% lub całkowitego ich wstrzymania [Kraj 2006].

Wystąpienie uczucia dyskomfortu zębów i szczęk jest wskazaniem do diagnostyki obrazowej, a kontynuacja terapii wymaga rozważenia ryzyka i korzyści, jakie wiążą się ze stanem miejscowym oraz kostną destrukcją całego organizmu.

Szpiczak mnogi jest schorzeniem ludzi starszych, dość często dotyka osoby po 70. roku życia, które dodatkowo obciążone są innymi schorzeniami – w tym przewlekłą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny często jest poniżej 60 ml/min). Pacjenci ci ponadto przyjmują duże ilości leków. W tej grupie chorych należy szczególnie rozważnie podejść do terapii wspomagającej, kierując się indywidualnymi korzyściami pacjenta. U tych chorych po terapii bisfosfonianami częściej występują objawy uboczne w postaci ogólnego zmęczenia, anemii, bólów mięśni, gorączek (zwłaszcza po kwasie zoledronianowym, który dodatkowo częściej powoduje pogorszenie funkcji nerek) [Gridelli 2007]. Mając na uwadze wiek, ogólną niesprawność, trudności dojazdu, interakcje leków dożylnych z innymi doustnymi, należy szczególnie rozważyć terapię doustnymi bisfosfonianami jako potencjalnie lepszą opcję w tej grupie chorych. Stosunkowo rzadkie doniesienia o większej częstotliwości występowania napadowego migotania przedsionków przy podawaniu zoledronianu [Drake 2008], które w warunkach fizjologicznych dotyka również starszą populację chorych, nakazują ostrożność przy wyborze terapii u pacjentów obciążonych kardialnie.

Omówiona grupa leków, stosowana od dawna w terapii szpiczaka mnogiego, w dalszym ciągu pozostaje składnikiem wielokierunkowej i wciąż rozwijającej się terapii prze-

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 302

ciwnowotworowej. Aktualnie trwają badania nad zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego o powinowactwie do RANKL o nazwie denosumab. Po związaniu tego przeciwciała z ligandem RANKL nie dochodzi do aktywacji receptora RANK i tym samym aktywacji osteoblastu [Terpos i wsp. 2009]. Przeprowadzone badania potwierdziły większy w porównaniu do bisfosfonianów efekt terapeutyczny denosumabu w postaci mniejszego odsetka złamań oraz szybszej normalizacji stężenia telopeptydu N (NTX) w moczu chorych na szpiczaka mnogiego [Fizazi i wsp. 2009]. Obecnie trwają badania nad denosumabem podawanym podskórnie w dawce 120–180 mg co 4 tygodnie, oceniające hamowanie powstawania nowych ognisk osteolitycznych przez denosumab oraz określające czas przeżycia chorych ze szpiczakiem [Vij i wsp. 2009]. Należy również zwrócić uwagę na leki nowej generacji stosowane od niedawna w terapii szpiczaka, których efektem poza samym działaniem antyproliferacyjnym jest również wywieranie wpływu hamującego na proces destrukcji kostnej. Do tej grupy leków zalicza się bortezomib, który wywiera hamujący wpływ na różnicowanie osteoklastów.

Coraz dokładniejsze poznawanie patomechanizmu procesu osteolizy w szpiczaku przyczynia się do powstawania skuteczniejszych leków o coraz szerszych możliwościach terapeutycznych.

Piśmiennictwo

Badros A., Weikel D., Salama A. i wsp. *Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients:clinical features and risk factors*. J Clin Oncol 2006; 24 (6): 945–952.

Berenson J., Lichtenstein A., Porter L., Dimopoulos M. i wsp. *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma*. N Engl J Med 1996; 334 (8): 489–493.

Cafro A.M., Barbarano L.A., Adriani A. i wsp. *Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonates therapy: an Italian experience*. Blood 2005; 106: 3716.

Centkowski P., Kraj M., Kruk B. *Serum osteoprotegerin levels are not reduced in multiple myeloma bone disease and novel antimyeloma agents*. Acta Haematologica Polonica 2008; 39, 2: 163–178.

Chantzichristos D., Andreasson B., Johansson P. *Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008; 4 (6): 1371–1374.

Chen H., Li M., Li J. i wsp. *Blockage of TRAF6 signaling inhibits osteoclast formation and tumor cell through blocking the NF-kB and JNK pathways in multiple myeloma*. Blood 2007; 110: 740a.

Damiano J.S., Cress A.E., Hezlenhurst L.A. *Cell adhesion mediated drug resistance:role of integrins and resistance to apoptosis in human cell lines*. Blood 1999; 93: 1658–1667.

Durie B.G.M., Katz M., Crowley J. *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates*. N Engl J Med 2005; 353 (1): 99–102.

Drake M., Clarke B., Khosla S. *Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice*. Mayo Clin proc. 2008; 83 (9): 1032–1045.

Fizazi K., Lipton A., Mariette X. i wsp. *Randomized phase II trial of denosumab In patients with bone metastases from prostate cancer, brest cancer, or rother neoplasms after intravenous bisphosphonates*. J Clin Oncol 2009; 27 (10): 1564–1571.

Giuliani N., Rizzoli V., Roodman G.D. *Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition*. Blood 2006; 108: 3992–3996.

Giuliani N., Bataille R., Mancini C. *Myeloma cell induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment*. Blood 2001; 98: 3527–3533.

Gridelli C. *The use of bisphosphonates in elderly cancer patients*. The Oncologist 2007; 12: 62–71.

Guarneri V., Donati S., Nicolini M. i wsp. *Renal Safety and efficacy of i. v bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years*. The Oncologist 2005; 10: 842–848.

Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. *Bisphosphonates promate apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo*. Bone Miner Res 1995; 10: 1478–1487.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 303

Kelly T., Borset M. i wsp. *Matrix metalloproteinase in multiple myeloma*. Leukemia et lymphoma 2000; 37: 273–281.

Klein B., Zhang X.G. i wsp. *Interleukin-6 in human multiple myeloma*. Blood 1995; 85: 863–872.

Kraj M. *Choroba kostna*. W: *Szpiczak mnogi*, pod red. Dmoszyńskiej A. 2009: 81–99.

Kraj M. *Bisfosfoniany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Robocze materiały sesji jesiennej 1996 i wiosennej 1997 Polskiej Szkoły Hematologii*. Novartis PTHIT 1997: HIT-4: 111–125.

Kraj M. *Z Kliniki Hematologii i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii*. Polska Szkoła Hematologii 1998; Novartis PTHiT: HIT 5: 24–33.

Kraj M. *Multiple myeloma bone disease and novel antimyeloma agents*. Acta haematolgica Polonica 2008; 39 (2): 163–178.

Kraj M. *The role of bisphonates in multiple myeloma*. Acta Haematologica Polonica 2001; 32 (1), 36–45.

Kraj M., Pogłód R. i wsp. *The effect of long-term pamidronate treatment on skeletal morbidity in advanced multiple myeloma*. Acta Haematologica Polonica 2000; 31 (4): 378–389.

Kraj M. *Martwica kości szczęki i bisfosfoniany*. Acta Haematologica Polonica 2006; 37 (1): 10–17.

Kunzmann V., Bauer E., Feule J. i wsp. *Stimulation of gamma-delta T cells by aminophosphnates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma*. Blood 2000; 96: 384.

Kyle R.A., Iee G., Somerfield M. i wsp. *Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma*. J Clin Oncol 25. 2007; 17: 1–9.

Lay M., Dispenzieri A. i wsp. *Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2006; 81 (8): 1047–1053.

Marx R.E. *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115–1118.

Passeri G., Ullietti V., Girasole G. *Bisphosphonates inhibit Il-6 production by human osteoblastic cell MG-63*. J Bone Miner Res 1994; 9 (1): 230.

Pogłód R. *Cząsteczki adhezyjne w szpiczaku plazmocytowym*. Acta Haematologica Polonica 2002; 33 (1): 29–40.

Raje N., Anderson K.C. *Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma*. Blood 2000; 96: 381.

Savage A.D., Belson D.J., Vescio R.A. *Pamidronate reduces Il-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients*. Blood 1996; 88: 105a.

Shipman C.M., Croucher P., Russel R. i wsp. *Bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway*. Cancer res. 1998; 58: 5294.

Silvestris F., Cafforio P. i wsp. *Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells*. Br J Haematol 2004; 126: 475–486.

Skotnicki A., Wolska-Smoleń T., Jurczyszyn A. *Szpiczak mnogi – nowe perspektywy terapeutyczne*. Przegląd Lekarski 1999; 56 (1): 67–72.

Stajszczyk M. *Hamowanie resorpcji kości przez bisfosfoniany. Niejednorodna grupa leków o różnym wewnątrzkomórkowym mechanizmie działania*. Pol Arch Med Wewn 2001; 7: 617.

Teoh G., Anderson K.C. *Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma*. Haematology/Oncology Clinics of North America 1997; 11: 27–42.

Terpos E., Efstathiou E., Christoulas D. *Rankl inhibition: clinical implications for the management of patients with multiple myeloma and solid tumors with bone metastases*. Expert Opin Biol Ther 2009; 9 (4): 465–479.

Terpos E., Sezar O., Croucher P. i wsp. *The use of bisphosphonates in multiple myeloma:recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network*. Annals of Oncology 2009; 20 (8): 1303–1317.

Tian E., Zhan F. i wsp. *The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma*. N Engl J Med 2003; 349: 2483–2494.

Wierzbowska A. *Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie szpiczaka mnogiego*. Nowa Klinika 2000; 7 (6): 619–623.

Vij R., Horvath N., Spencer A. i wsp. *An open-label, phase 2 trial of denosumab in the treatment of relapsed or plateau-phase multiple-myeloma*. Am J Hematol 2009; 84 (10): 650–656.

r19_:Layout 1 2010-07-12 12:19 Strona 304

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 305

20

Marta Banach

Polineuropatia motoryczna oraz sensoryczna w szpiczaku mnogim – powikłania po leczeniu talidomidem i bortezomibem. Rola badań elektrofizjologicznych

Motor and sensory polineuropathy in multiple myeloma – complications after thalidomide and bortezomib treatment. The role of electrophysiological study

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 306

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie kliniczno-elektrofizjologicznych cech neuropatii po leczeniu talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego. Omówiono w niej również diagnostykę i czynniki ryzyka, a także postępy w zakresie poznania patogenezy oraz leczenia polineuropatii. Należy podkreślić, że neuropatia obwodowa może pojawić się niezależnie w przebiegu szpiczaka mnogiego. Obecnie poważnym problemem jest jatrogenne działanie talidomidu i bortezomibu – terapia tymi lekami często prowadzi do neuropatii obwodowej, co znacznie ogranicza ich zastosowanie. Neuropatia obwodowa dotyczy głównie kończyn dolnych i jest zespołem uciążliwym, w którym dominującą rolę odgrywa trudny do leczenia ból o charakterze neuropatycznym, prowadzący do pogorszenia jakości życia chorych. Badanie elektrofizjologiczne pozwala potwierdzić polineuropatię i ocenić rozległość uszkodzenia, a także śledzić dynamikę procesu chorobowego. Obecnie farmakoterapia ogranicza się jednak tylko do leczenia bólu neuropatycznego.

Słowa kluczowe: talidomid, bortezomib, polineuropatia, szpiczak mnogi, badanie elektrofizjologiczne.

Abstract

The aim of this review is to show the clinical and electophysiological characteristics of multiple myeloma after thalidomide and bortezomib treatment. It also discusses the pathogenesis, risk factors, diagnosis and management of peripheral neuropathy. It must be emphasised that peripheral neuropathy can develop due to multiple myeloma itself. However, at present it is mainly caused by the iatrogenic neurotoxicity of new drugs like thalidomide and bortezomib, which considerably limits their application. Peripheral neuropathy involves mainly lower limbs and it is often accompanied by severe neuropathic pain, which can lead to lowering patients' quality of life. Nevertheless, electrophysiological study may support the diagnosis and enable the assessment of its severity, as well as monitoring its dynamics. So far treatment has been limited and generally involves managing neuropathic pain.

Key words: thalidomide, bortezomib, peripheral neuropathy, multiple myeloma, electrophysiological study.

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 307

WPROWADZENIE

Niepożądane (jatrogenne) działania leków są najczęstszą przyczyną toksycznego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego [Spencer 2000]. Obraz kliniczny i elektrofizjologiczny neuropatii zależy od rodzaju i dawki substancji neurotoksycznej, od czasu trwania terapii, chorób towarzyszących (cukrzyca, przebyte polineuropatie zapalne, neuropatie wrodzone) oraz od indywidualnych różnic w metabolizmie [Spencer i Schaumburg 2000, Windebank 2000].

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Mechanizm powstania większości polineuropatii polekowych nie został dokładnie poznany – przypuszczalnie ma charakter złożony i wieloczynnikowy. Znajomość mechanizmu działania stosowanych leków okazała się przydatna w analizie patogenezy polineuropatii. Większość neurotoksyn uszkadza dystalną część aksonu, inne działają na perikarion, a jeszcze inne na komórki Schwanna lub mielinę [Windebank 2000, Russel 2001]. Wyniki badań histopatologicznych nerwów oraz badań eksperymentalnych na zwierzętach potwierdziły, że większość substancji neurotoksycznych, wpływając na transport aksonalny, powoduje zwyrodnienie aksonu o charakterze tzw. obumierania wstecznego (*dying back*) [Russel 2001]. W zależności od miejsca uszkodzenia neuropatie polekowe dzieli się na aksonopatie, mielinopatie i neuronopatie. Substancje neurotoksyczne powodują zazwyczaj uszkodzenia o charakterze aksonopatii, proces demielinizacyjny obserwuje się stosunkowo rzadko. Przykładem pierwotnej demielinizacji odcinkowej jest zatrucie amiodaronem, perheksyliną, suraminą i fluorochinolonami. W każdym przypadku mielinopatii należy wykluczyć demielinizacyjne polineuropatie zapalne lub polineuropatie występujące w przebiegu choroby podstawowej.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Przykładem aksonopatii jest aksonalna polineuropatia czuciowo-ruchowa, która charakteryzuje się symetrycznym osłabieniem wszystkich rodzajów czucia, obejmującym obszar „rękawiczek" i „skarpetek". Zaburzenia czucia są bardziej nasilone niż osłabienie siły mięśni. Cechą charakterystyczną mielinopatii jest zazwyczaj symetryczne osłabienie siły mięśniowej rozpoczynające się dystalnie w kończynach dolnych, postępujące proksymalnie, a następnie obejmujące kończyny górne. U niektórych chorych wyraźnie przeważa osłabienie proksymalne i/lub asymetria objawów. W obrazie klinicznym nie-

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 308

dowłady przeważają nad zaburzeniami czucia [Windebank 2000, Preston i Shapiro 2000]. Uszkodzenie cienkich włókien charakteryzuje się bólem, parestezjami i uczuciem pieczenia w dystalnych odcinkach kończyn. Zazwyczaj nie stwierdza się osłabienia siły mięśniowej ani istotnych zaburzeń innych rodzajów czucia [Preston i Shapiro 2000, Weiss 2004]. Uszkodzenie grubych włókien cechuje się natomiast zaburzeniami czucia ułożenia, zwykle nasilonymi w kończynach dolnych [Preston i Shapiro 2000]. Uszkodzenie grubych włókien mielinowych oraz neuronów czuciowych występuje u pacjentów narażonych na cisplatynę, metronidazol, pirydoksynę i talidomid; charakteryzuje się osłabieniem odruchów głębokich i czucia głębokiego, objawami pseudoatetozy i ataksją chodu. Leczenie bortezomibem prowadzi do powstania bolesnej aksonalnej polineuropatii czuciowo-ruchowej z przewagą uszkodzenia włókien czuciowych i wyraźnym nasileniem zmian w kończynach dolnych. W tab. 20.1 zebrano typy neuropatii w zależności od rodzaju toksyczności zastosowanego leku.

Lek	Typ neuropatii
amiodaron, perheksylina, suramina, takrolimus, L-tryptofan	demielinizacyjna polineuropatia ruchowo-czuciowa lub aksonalno-demielinizacyjna polineuropatia ruchowo-czuciowa
amiodaron, dapson	aksonalna polineuropatia ruchowo-czuciowa
amiodaron, gangliozydy, sole złota, nitrofurantoina, suramina, winkrystyna	neuropatia demielinizacyjna o szybkim przebiegu, naśladująca zespół Guillaina i Barrégo
akrylamid, amitryptylina, kolchicyna, etambutol, złoto, hydralazyna, izoniazyd, lit, metronidazol, nitrofurantoina, paklitaksel, perheksylina, fenytoina, winkrystyna	aksonalna polineuropatia czuciowo-ruchowa
cysplatyna, metronidazol, duże dawki pirydoksyny, talidomid	aksonalna neuronopatia czuciowa
cymetydyna, dapson, disulfiram, doksorubicyna, nitrofurantoina, winkrystyna	demielinizacyjna polineuropatia ruchowo-czuciowa
arszenik, amiodaron, suramina	demielinizacyjna polineuropatia ruchowo-czuciowa

Tab. 20.1. Typy neuropatii w zależności od rodzaju toksyczności zastosowanego leku lub innej neurotoksyny

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 309

CHARAKTERYSTYKA ELEKTROFIZJOLOGICZNA

Badanie elektrofizjologiczne pozwala potwierdzić polineuropatię, ocenić rozległość uszkodzenia, określić jego typ oraz śledzić dynamikę procesu chorobowego w kolejnych badaniach kontrolnych [Preston i Shapiro 2000].

Uszkodzenie aksonalne charakteryzuje się obniżeniem amplitudy odpowiedzi czuciowej i ruchowej przy prawidłowej lub miernie zwolnionej szybkości przewodzenia, zazwyczaj z objawami ostrego odnerwienia i/lub cechami reinerwacji w mięśniach odsiebnych, a w zaawansowanej postaci również w mięśniach ksobnych [Preston i Shapiro 2000, Kimura 2001]. Znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów obwodowych wraz z wydłużeniem latencji końcowej oraz latencji fali F wskazuje na proces demielinizacyjny [Preston i Shapiro 2000]. Obraz elektrofizjologiczny polineuropatii polekowych może być bardzo zróżnicowany.

W tab. 20.2 przedstawiono charakterystykę zmian elektrofizjologicznych w różnych typach polineuropatii polekowych [Weiss 2004].

LEKI STOSOWANE W LECZENIU SZPICZAKA MNOGIEGO

Poniżej omówiono toksyczny wpływ leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego na obwodowy układ nerwowy.

BORTEZOMIB

Etiopatogeneza

Polineuropatia jest częstym powikłaniem leczenia szpiczaka mnogiego z wykorzystaniem bortezomibu. Do tej pory nie ma jednolitych danych na temat jej rozpowszechnienia. Analiza badań wieloośrodkowych wykazała wystąpienie neuropatii lub nasilenie już istniejącej u 25–55% chorych [Richardson i wsp. 2006, Badros i wsp. 2007, Rosinol i wsp. 2007]. Należy pamiętać, że występowanie neuropatii w przebiegu szpiczaka mnogiego przed leczeniem wykazano u 10% chorych, natomiast włączenie do diagnostyki badań elektrofizjologicznych obiektywnie zwiększyło możliwość jej rozpoznania do 39%. O etiopatogenezie neuropatii ciągle się dyskutuje, a hipotezy koncentrują się na wielu czynnikach. Główny mechanizm działania bortezomibu (inhibitor proteasomu) polega na hamowaniu jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B, co wyzwala zjawisko zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozy) [Pei i wsp. 2004, Dmoszyńska i wsp. 2008]. Udział w patogenezie polineuropatii mogą mieć również zmiany metaboliczne zachodzące w wyniku kumulacji bortezomibu w komórkach zwojów korzenia grzbietowego oraz zburzenia integralności białek związanych z mikrotubulami [Silverman i wsp. 2006, Poruchynsky i wsp. 2008]. Zwraca uwagę zmniejszone stężenie tro-

Rodzaj polineuropatii	Demielinizacyjna ruchowo-czuciowa	Aksonalna ruchowo-czuciowa	Aksonalna neuronopatia czuciowa	Aksonalna czuciowo-ruchowa	Aksonalno--demielinizacyjna czuciowo-ruchowa
CMAP-Ampl	obniżona wtórnie do dyspersji czasowej lub bloku przewodzenia	obniżona	prawidłowa	obniżona	obniżona
DML	wydłużona	prawidłowa lub miernie wydłużona	prawidłowa	prawidłowa lub miernie wydłużona	wydłużona
MCV	znacznie zwolniona	prawidłowa lub miernie zwolniona	prawidłowa	prawidłowa lub miernie zwolniona	zwolniona
dyspersja CMAP	obecna	nie występuje	nie występuje	nie występuje	nieznaczna
SNAP-Ampl	prawidłowa lub obniżona	obniżona	obniżona	obniżona	obniżona
SCV	znacznie zwolniona	prawidłowa lub miernie zwolniona	prawidłowa lub miernie zwolniona	prawidłowa lub miernie zwolniona	prawidłowa lub miernie zwolniona
EMG (fibrylacje, dodatnie fale ostre)	prawidłowa, mogą być obecne pojedyncze fibrylacje i dodatnie fale ostre	cechy uszkodzenia neurogennego, obecne fibrylacje i dodatnie fale ostre	prawidłowe	cechy uszkodzenia neurogennego, obecne fibrylacje i dodatnie fale ostre	cechy uszkodzenia neurogennego, obecne fibrylacje i dodatnie fale ostre

CMAP-Ampl. – amplituda złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego; SNAP-Ampl. – amplituda czuciowego, nerwowego potencjału czynnościowego; SCV – szybkość przewodzenia czuciowa; MCV – szybkość przewodzenia ruchowa; DML – ruchowa latencja końcowa; EMG – igłowe badanie elektromiograficzne

Tab. 20.2. Charakterystyka zmian elektrofizjologicznych w wybranych typach polineuropatii

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 310

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 311

ficznego czynnika wzrostu nerwów [Cavaletti i wsp. 2007]. W powstawaniu polineuropatii coraz częściej rozważa się możliwość udziału czynnika zapalnego i immunologicznego [Ravagilia i wsp. 2008, Mileshkin i wsp. 2006].

W badaniach przeprowadzonych u szczurów narażonych na bortezomib po odstawieniu leku wykazano znaczące zwolnienie szybkości przewodzenia czuciowego w badanych nerwach z bardzo wolno przebiegającą normalizacją parametrów przewodzenia czuciowego [Cavaletti i wsp. 2007]. Badania biopsyjne i autopsyjne potwierdzają aksonalny charakter neuropatii i wskazują na zmiany o charakterze *dying-back*. Wszystkie rodzaje włókien są uszkodzone, ale obserwuje się predylekcję do uszkodzenia włókien cienkich A delta i C.

Objawy kliniczne

Jatrogenne działanie bortezomibu powoduje zależną od dawki, bolesną, aksonalną, głównie czuciową polineuropatię, która charakteryzuje się osłabieniem wszystkich rodzajów czucia, obejmując obszar „rękawiczek" i „skarpetek" [Cavaletti i wsp. 2007]. W literaturze opisano pojedyncze przypadki poliradikuloneuropatii oraz neuropatii o charakterze demielinizacyjnym [Badros i wsp. 2007, Argyriou i wsp. 2008].

Uszkodzenie cienkich włókien powoduje palący lub kłujący ból stóp, często z przeczulicą, parestezjami i alodynią. Niekiedy występuje osłabienie czucia wibracji [Meisler i wsp. 2003]. Zwykle stwierdza się osłabienie odruchów w kończynach dolnych, w których najwcześniej pojawia się osłabienie odruchów ze ścięgna Achillesa. Rzadko dołączają się dystalne niedowłady mięśniowe, a zaburzenia czucia są bardziej nasilone niż osłabienie siły mięśni. Zazwyczaj stopień nasilenia polineuropatii wynosi od 1 do 3 (od niewielkiego do znacznego osłabienia siły mięśni odsiebnych kończyn dolnych). U około 10% chorych (4. stopień polineuropatii) dochodzi do uogólnionego porażenia mięśni kończyn dolnych i znacznych niedowładów mięśni kończyn górnych [Gupta i wsp. 2006, El-Cheikh i wsp. 2008]. Pojawiają się również objawy z zakresu autonomicznego układu nerwowego, takie jak ortostatyczne spadki ciśnienia krwi (u ok. 10% chorych) [Richardson i wsp. 2003, Jagannath i wsp. 2004].

W badaniach klinicznych (SUMMIT i CREST), w których oceniano skuteczność i neurotoksyczność bortezomibu, udokumentowano wystąpienie neuropatii lub jej nasilenie u 90 z 256 chorych (35%). Z powodu nasilonych objawów bólowych u 14 chorych (16%) przerwano leczenie, a u 31 (34%) zmniejszono dawkę leku [Richardson, 2006].

Badania Badros przeprowadzone w 2007 roku wykazały pojawienie się neuropatii lub jej progresję aż u 52% pacjentów [Badros 2007]. Objawy polineuropatii zmniejszyły się lub ustąpiły w ciągu 3–8 miesięcy – w zależności od stopnia jej zaawansowania – po przerwaniu leczenia.

W badaniach klinicznych udokumentowano, że występowanie neuropatii zależy od dawki dobowej leku oraz całkowitej dawki skumulowanej. Podczas stosowania dawki 1,0 mg/m^2 *pc.* częstość występowania neuropatii wynosiła 21%; w przypadku dawki 1,3 mg/m^2 *pc.* zwiększyła się aż do 37% [Richardson i wsp. 2003]. Natomiast wraz ze zwiększaniem dawki do 30 mg/m^2 *pc.* częstość występowania neuropatii wyraźnie się zwiększyła i utrzymywała się na stałym poziomie podczas kolejnych cykli leczenia [Richardson i wsp. 2003]. Richardson i Badros stwierdzili polineuropatię u 37–81% pacjentów ze szpiczakiem mnogim przed włączeniem leczenia [Richardson i wsp. 2006, Badros i wsp. 2007].

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 312

Badania elektrofizjologiczne

We wczesnym okresie klinicznym w badaniu elektrofizjologicznym stwierdza się przede wszystkim uszkodzenie włókien czuciowych o charakterze aksonalnym. W wielu przypadkach pierwszym objawem jest uszkodzenie nerwu łydkowego [Richardson i wsp. 2006]. W późniejszym okresie zmiany dotyczą zarówno włókien czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną zapisów elektroneurograficznych jest obniżenie amplitudy czuciowych nerwowych i złożonych mięśniowych potencjałów czynnościowych oraz nieznaczne wydłużenie latencji końcowych [Chen i wp. 2007, Umapathi i Chaudhry 2005].

Ruchowa i czuciowa szybkość przewodzenia są prawidłowe lub miernie zwolnione. Przewodzenie fali F jest na ogół zwolnione; stwierdza się również wydłużenie odruchu H lub jego brak. Zmiany są najbardziej nasilone w odcinkach odsiebnych nerwów – w planie badania należy więc uwzględnić stymulację ortodromową włókien czuciowych nerwów długich kończyny górnej.

W badaniu EMG stwierdza się wszystkie cechy typowe dla neuropatii aksonalnej – bardziej nasilone w mięśniach dystalnych, zwłaszcza unerwionych przez nerw strzałkowy. W przypadku ostrzej przebiegającej neuropatii objawy odnerwienne (fibrylacje, dodatnie fale ostre) mogą przeważać nad elektrofizjologicznymi cechami reinerwacji (duże amplitudy potencjałów jednostek ruchowych, wydłużony czas trwania, zwiększone pole i zwiększenie odsetka potencjałów wielofazowych) [Windebank i Grisold 2008].

Neuropatia o przebiegu przewlekłym cechuje się w EMG objawami elektrofizjologicznymi wydatnej reinerwacji i mniej nasilonymi cechami czynnego odnerwienia. Zapis wysiłkowy jest w różnym stopniu zubożony.

W bólowej postaci neuropatii, z selektywnym uszkodzeniem włókien cienkich, wynik rutynowego badania elektroneurograficznego jest prawidłowy. Należy wówczas wykazać patologię włókien cienkich w biopsji skóry.

Metody ilościowe badania czucia zostały zastosowane przez Catę [Cata i wsp. 2007], który badał próg różnych rodzajów czucia, takich jak: wibracja, ciepło, ból i dotyk. Badanie progu czucia temperatury pozwala określić nieprawidłowości w cienkich, zmielinizowanych i niezmielinizowanych włóknach nerwowych. Badanie progu czucia wibracji jest użyteczną metodą badania grubych zmielinizowanych włókien.

Talidomid

Etiopatogeneza

Talidomid został wycofany z użycia w 1962 roku z powodu znacznej teratogenności. Stosunkowo niedawno, ze względu na właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne i hamujące angiogenezę, ponownie znalazł zastosowanie w leczeniu różnych chorób. Talidomid z dobrym skutkiem stosuje się w leczeniu opornej/nawrotowej postaci szpiczaka oraz w leczeniu pierwszoliniowym. Występującym często objawem niepożądanym ograniczającym stosowanie tego leku jest czuciowo-ruchowa polineuropatia typu aksonalnego, ujawniająca się przeważnie po 1–8 miesiącach terapii [Chaudhry i wsp. 2002, Gianini i wsp. 2003, Mileshkin i wsp. 2006].

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 313

Objawy neuropatii wystąpiły aż u 70% chorych leczonych talidomidem przez 12 miesięcy [Chaudhry i wsp. 2002]. Inni autorzy stwierdzili polineuropatię u ponad 50% chorych leczonych przez ponad 6 miesięcy.

Patogeneza polineuropatii nie została dotychczas wyjaśniona. Talidomid powoduje zwyrodnienie aksonu o charakterze tzw. obumierania wstecznego (*dying-back*) [Plasmati i wsp. 2007, Laaksonen i wsp. 2005, Mileshkin i wsp. 2006, Offidani i wsp. 2004]; rzadziej obserwuje się zajęcie komórek zwojów korzeni grzbietowych [Giannini i wsp. 2003].

Biopsja nerwu łydkowego wykazuje przede wszystkim utratę dużych włókien mielinowych, natomiast szersze badania neuropatologiczne wskazują na utratę czuciowych włókien nerwowych oraz komórek zwojów korzeni grzbietowych [Spencer i Schaumburg 2000, Giannini i wsp. 2003].

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują objawy czuciowe w postaci drętwienia i mrowienia oraz bolesne kurcze łydek. Objawy ograniczają się początkowo do kończyn dolnych, następnie stopniowo obejmują również dystalne odcinki kończyn górnych. W zaawansowanej neuropatii dochodzi do uogólnionego osłabienia lub braku odruchów okostnowo-ścięgnistych [Chaudhry i wsp. 2002]. Niekiedy występują objawy ataksji chodu związane z zaburzeniami czucia ułożenia. Neuropatia jest na ogół miernie nasilona, ale może mieć ciężki, nieodwracalny przebieg. Wystąpienie polineuropatii zależy zwykle od dawki leku oraz od czasu trwania terapii [Offidani i wsp. 2004, Mileshkin i wsp. 2006].

Tosi opisał polineuropatię u 75% (30/40) pacjentów stosujących dawki 200 mg/d przez 1 rok [Tosi i wsp. 2005]. W badaniu klinicznym oceniającym skuteczność i neurotoksyczność talidomidu w dawce 100–400 mg/d neuropatię stwierdzono u 23 (39%) z 59 badanych chorych. Badania wykazały również neuropatię po 13–23 miesiącach stosowania leku u wszystkich chorych przyjmujących dawkę odpowiednio powyżej i poniżej 150 mg/d. U 5 chorych (9%) neuropatia osiągnęła 4. stopień.

Doustne stosowanie talidomidu w średniej dawce 373 mg/d przez 6 miesięcy było przyczyną polineuronopatii u 41% (39 z 75) chorych. U 15% (11 z 75) chorych silny ból stał się przyczyną odstawienia leku [Mileshkin i wsp. 2006]. Rozwój bolesnej polineuropatii zaobserwowano również u 6 chorych, u których zastosowano łączną dawkę 18–90 g. Objawy polineuropatii ustąpiły powoli w ciągu 2 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

W ostatnich latach opublikowano kilka prac oceniających korelacje między parametrami przewodzenia czuciowego a stopniem nasilenia objawów klinicznych chorych na szpiczaka mnogiego; jednak ich wyniki nie są jednoznaczne [Tosi i wsp. 2005, Laaksonen i wsp. 2005]. Tosi wykazał istotne korelacje między objawami czuciowymi w postaci niedoczulicy a niską amplitudą uzyskanego potencjału czuciowego SNAP [Tosi i wsp. 2005], Laaksonen nie potwierdził jednak takich zależności [Laaksonen i wsp. 2005].

Badania elektrofizjologiczne

Przeprowadzane okresowo badania elektrofizjologiczne znacznie zmniejszyły ryzyko wystąpienia ciężkiej nieodwracalnej neuropatii prowadzącej do niepełnosprawności. Obniżona amplituda odpowiedzi czuciowej (SNAP), uzyskana podczas stymulacji nerwów łydkowych, jest najwcześniej występującym nieprawidłowym parametrem elektrofizjologicznym wskazującym na polineuropatię – nieco rzadziej obserwuje się nieznaczne obniżenie amplitud złożonych mięśniowych potencjałów czynnościowych.

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 314

Cechą charakterystyczną jest izolowane uszkodzenie nerwów strzałkowych [Laaksonen i wsp. 2005, Hess i wsp. 1986]. W dwóch przypadkach wydłużenie latencji fali F poprzedzało wystąpienie nieprawidłowych parametrów przewodzenia czuciowego. W EMG rzadko spotyka się fibrylacje i dodatnie fale ostre [Laaksonen i wsp. 2005, Hess i wsp. 1986].

W naszym materiale – 30 chorych z polineuropatią po leczeniu bortezomibem i talidomidem – stwierdzono podobne odchylenia. Obniżenie amplitudy czuciowej w nerwach łydkowych występowało najczęściej we wczesnym okresie polineuropatii. Zwolnienie czuciowej szybkości przewodzenia dotyczyło zazwyczaj nerwów z największym obniżeniem amplitudy. Zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) stwierdzono u 4 chorych. U 2 chorych zarejestrowano drżenie o charakterze pozycyjnym i kinetycznym, najpewniej polekowe.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA POLINEUROPATII PO LECZENIU TALIDOMIDEM I BORTEZOMIBEM

Stopień zaawansowania polineuropatii można oceniać trzema metodami. Pierwsza z nich polega na badaniu klinicznym uwzględniającym stopień nasilenia bólu neuropatycznego, druga na ocenie uzyskanych wyników badania elektrofizjologicznego, trzecia zaś – optymalna – powinna wykorzystywać równocześnie ocenę badania klinicznego i elektrofizjologicznego.

Najczęściej stosuje się opracowaną na podstawie kryteriów ustalonych w 2006 roku przez ekspertów Amerykańskiego Instytutu ds. Raka (National Cancer Institute) skalę oceny stopnia nasilenia neuropatii ruchowej i czuciowej oraz bólu neuropatycznego po chemioterapii. Pod uwagę bierze się występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych, a także wpływ tych objawów na jakość życia oraz czynności dnia codziennego. Podział ten przedstawiono w tab. 20.3.

Poniżej przedstawiono kilka propozycji leczenia w zależności od stopnia zaawansowania polineuropatii [Tariman 2008].

Stopień I. Łagodny
Należy kontynuować leczenie. Trzeba poprosić pacjenta, by natychmiast poinformował lekarza o pogorszeniu objawów polineuropatii obwodowej.

Stopień II. Umiarkowany
Jeżeli objawy polineuropatii występują okresowo, zaleca się kontynuację leczenia, ewentualnie stosowanie miejscowo kremu kapsaicynowego lub masła kakaowego (forma masażu). W przypadku stałego utrzymywania się objawów polineuropatii należy wstrzymać terapię i obserwować pacjenta. W przypadku ustępowania objawów kontynuuje się terapię przy zredukowanej dawce leku. W przypadku terapii bortezomibem trzeba zmniejszyć dawkę leku do 1 mg/m^2 *pc*. Należy rozważyć leczenie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi; zaleca się także podjęcie próby stosowania aminokwasów (np. acetylo-L-karnityny, L-glutaminy, kwasu alfa-liponowego). Można również stosować plastry z 5% lidokainą.

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 315

Stopień nasilenia bólu neuropatycznego	Charakter bólu neuropatycznego	Neuropatia ruchowa	Neuropatia czuciowa
0.	bez dolegliwości	bezobjawowa, osłabienie ujawnia się jedynie w badaniu neurologicznym lub testach	bezobjawowa, utrata odruchów głębokich lub parestezje (uczucie mrowienia, drętwienia), ale bez zaburzeń funkcji
1.	parestezje nieupośledzające funkcji, bez zmian w odruchach głębokich	parestezje nieupośledzające funkcji, bez zmian w odruchach głębokich	parestezje nieupośledzające funkcji, bez wpływu na aktywność życia codziennego
2.	parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcje bez wpływu na aktywność życia codziennego	objawowe uczucie osłabienia upośledzające funkcje, bez wpływu na aktywność życia codziennego	parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcje, bez wpływu na aktywność życia codziennego
3.	zniesienie czucia i parestezje zmniejszające aktywność życia codziennego	osłabienie zmniejszające aktywność życia codziennego, wskazania do pomocy podczas chodzenia (laska, chodzik)	zaburzenia czucia i parestezje zmniejszające aktywność życia codziennego
4.	trwałe upośledzenie funkcjonowania	znacznego stopnia osłabienie mięśni prowadzące do trwałego upośledzenia funkcjonowania (zagrażające życiu lub powodujące niepełnosprawność)	trwałe upośledzenie funkcjonowania

Tab. 20.3. Charakterystyka zmian elektrofizjologicznych w wybranych typach polineuropatii

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 316

Stopień III. Znaczny
Objawy występują stale, co jest wskazaniem do wstrzymania terapii. Należy rozważyć włączenie do leczenia gabapentyny, pregabaliny, chlorowodorku duloksetyny lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Jeśli objawy ustąpią, najlepszą opcją terapeutyczną jest zmniejszenie dawki leku. W przypadku leczenia bortezomibem należy zredukować dawkę leku do 0,7 mg/m^2 *pc.* i rozważyć zmianę planu leczenia na 1 raz w tygodniu. Konieczny jest stały kontakt z pacjentem, a także szkolenie w zakresie rozpoznawania zaburzeń czucia temperatury i czucia ułożenia oraz wynikających z tego konsekwencji.

Stopień IV. Zagrażający życiu lub powodujący niepełnosprawność
Należy zakończyć terapię i skierować pacjenta do poradni leczenia bólu oraz na konsultację neurologiczną. Należy ocenić potrzeby pacjenta w zakresie pomocy w wykonywaniu czynności życia codziennego. U takich pacjentów uzasadniona jest próba podjęcia terapii gabapentyną, pregabaliną, chlowodorkiem duloksetyny lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

W 2008 roku Polska Grupa Szpiczakowa przedstawiła możliwości leczenia bólu neuropatycznego u chorych na szpiczaka mnogiego z polineuropatią wywołaną talidomidem i bortezomibem [Bilińska i wsp. 2008, Dmoszyńska i wsp. 2009].

Piśmiennictwo

Argyriou A.A., Iconomou G., Kalofonos H.P. *Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature*. Blood 2008; 112; 5: 1593–1599.

Badros A., Goloubeva O., Dalal J.S., Can I., Thompson J., Rapoport A.P. i wsp. *Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature*. Cancer 2007; 110; 5: 1042–1049.

Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Dmoszyńska A. *Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego*. Współczesna Onkologia 2008; 12; 10: 441–446.

Cata J.P., Weng H.R., Burton A.W., Villareal H., Giralt S., Dougherty P.M. *Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain*. J Pain 2007; 8, 4: 296–306.

Cavaletti G., Gilardini A., Canta A., Rigamonti L., Rodriguez-Menendez V., Ceresa C. i wsp. *Bortezomib--induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat*. Exp Neurol 2007; 204, 1: 317–325.

Chaudhry V., Cornblath D.R., Corse A., Freimer M., Simmons-O'Brien E., Vogelsang G. *Thalidomide--induced neuropathy*. Neurology 2002; 59, 12: 1872–1875.

Chen C.I., Kouroukis C.T., White D. i wsp. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Bortezomib is active in patients with ubtreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*. J Clin Oncol 2007; 25: 1570–1575.

Dmoszyńska A. *Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia*. Warszawa 2009.

El-Cheikh J., Stoppa A.M., Bouabdallah R., de Lavallade H., Coso D., de Collela J.M. i wsp. *Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma*. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2008; 8, 3: 146–152.

Giannini F., Volpi N., Rossi S., Passero S., Fimiani M., Cerase A. *Thalidomide-induced neuropathy: a ganglionopathy?* Neurology 2003; 60, 5: 877–878.

Gupta S., Pagliuca A., Devereux S., Mufti G.J., Schey S. *Life-threatening motor neurotoxicity in association with bortezomib*. Haematologica 2006; 91, 7: 1001.

Hess C.W., Hunziker T., Kupfer A., Ludin H.P. *Thalidomide-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation*. J Neurol 1986; 233, 2: 83–89.

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 317

Jagannath S., Barlogie B., Berenson J., Siegel D., Irwin D., Richardson P.G. i wsp. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol 2004; 127, 2: 165–172.

Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*, New York 2001.

Laaksonen S., Remes K., Koskela K., Voipio-Pulkki L.M., Falck B. *Thalidomide therapy and polyneuropathy in myeloma patients*. Electromyogr Clin Neurophysiol 2005; 45: 75–86.

Meisler A.I. *Bortezomib in multiple myeloma*. N Engl J Med 2003; 349, 13: 1287–1288.

Mileshkin L., Prince H.M. *The troublesome toxicity of peripheral neuropathy with thalidomide*. Leuk Lymphoma 2006; 47, 11: 2276–2279.

Mileshkin L., Stark R., Day B., Seymour J.F., Zeldis J.B., Prince H.M. *Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring*. J Clin Oncol 2006; 24, 27: 4507–4514.

Offidani M., Corvatta L., Marconi M., Malerba L., Mele A., Olivieri A. i wsp. *Common and rare side--effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy*. Eur J Haematol 2004; 72, 6: 403–409.

Pei X.Y., Dai Y., Grant S. *Synergistic induction of oxidative injury and apoptosis in human multiple myeloma cells by the proteasome inhibitor bortezomib and histone deacetylase inhibitors*. Clin Cancer Res 2004; 10, 11: 3839–3852.

Plasmati R., Pastorelli F., Cavo M., Petracci E., Zamagni E., Tosi P. i wsp. *Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study*. Neurology 2007; 69, 6: 573–581.

Poruchynsky M.S., Sackett D.L., Robey R.W., Ward Y., Annunziata C., Fojo T. *Proteasome inhibitors increase tubulin polymerization and stabilization in tissue culture cells: a possible mechanism contributing to peripheral neuropathy and cellular toxicity following proteasome inhibition*. Cell cycle (Georgetown, Tex) 2008; 940–949.

Preston D.C., Shapiro B.E. *Electromyography and neuromuscular disorders. Clinical-electrophysiologic correlations*. Butterworth-Heinemann 2000.

Ravaglia S., Corso A., Piccolo G., Lozza A., Alfonsi E., Mangiacavalli S. i wsp. *Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib*. Clin Neurophysiol 2008; 119, 11: 2507–2512.

Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Jagannath S., Irwin D. i wsp. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma*. N Engl J Med 2003; 348, 26: 2609–2617.

Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S., Jagannath S., Zeldenrust S.R., Alsina M. i wsp. *A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood 2006; 108, 10: 3458–3464.

Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S., Wen P.Y., Barlogie B., Berenson J. i wsp. *Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib*. J Clin Oncol 2006; 24, 19: 3113–3120.

Rosinol L., Oriol A., Mateos M.V., Sureda A., Garcia-Sanchez P., Gutierrez N. i wsp. *Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics*. J Clin Oncol 2007; 25, 28: 4452–4458.

Silverman L.C.L., Kadambi V.J., Decoster R., Vynckier A., Jortner B., Alden C.L. *Model for proteasome inhibition associated peripheral neuropathy*. Toxicol Pathol 2006; 34: 989.

Spencer P.S., Schaumburg H.H. (red.). *Experimental and clinical neurotoxicology*. Oxford University Press, New York 2000.

Tariman J.D., Love G., McCullagh E., Sandifer S. and the IMF Nurse Leadership Board. *Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board*. Clin J Oncol Nurs Suppl 2008; 12, 3: 29–36.

Tosi P., Zamagni E., Cellini C., Plasmati R., Cangini D., Tacchetti P. i wsp. *Neurological toxicity of long--term (> 1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol 2005; 74, 3: 212–216.

Umapathi T., Chaudhry V. *Toxic neuropathy*. Curr Opin Neurol. 2005; 18: 574–580.

Weiss L., Silver J.K., Weiss J. *Easy EMG: A guide to performing nerve conduction studies and electromyography*. Butterworth Heinemann, Boston 2004.

Windebank A.J., Grisold W. *Chemotherapy-indused neuropathy*. J Peripher Nerv Syst 2008; 13: 27–46.

r20_:Layout 1 2010-07-12 11:38 Strona 318

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 319

21

Justyna Makowska-Wąs, Barbara Bochenek,
Zbigniew Janeczko

Resweratrol w terapii szpiczaka mnogiego

Resveratrol in multiple myeloma treatment

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 320

Streszczenie

Resweratrol jest roślinnym polifenolem, występującym w niewielkich ilościach m.in. w skórkach winogron, orzechach ziemnych, korzeniach *Reynoutria japonica*. Resweratrol wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznej. Z ważniejszych wymienić można: aktywność antyoksydacyjną, przeciwzapalną, kardioprotekcyjną, neuroprotekcyjną, estrogenową. Na szczególną uwagę zasługuje aktywność chemoprewencyjna – hamowanie powstawania i rozwoju procesu nowotworowego w trzech etapach: inicjacji, promocji i progresji. Resweratrol wykazuje efekt cytotoksyczny wobec różnych linii nowotworów ludzkich, m.in.: prostaty, żołądka, jelita grubego, trzustki, jajnika, piersi oraz układu krwiotwórczego. W ostatnim czasie prowadzone są badania nad zastosowaniem resweratrolu w klasycznej terapii szpiczaka mnogiego.

Słowa kluczowe: resweratrol, chemoprewencja, cytotoksyczność, szpiczak mnogi.

Abstract

Resveratrol is a naturally occuring polyphenol, present in small amounts in red grapes skin, peanuts, and in the roots of *Reynoutria japonica*. Resveratrol has a broad spectrum of biological activity, including especially antioxidant, antiinflamatory, cardioprotective, neuroprotective, estrogenic effects. Particularly important is its chemopreventive potential via the inhibition of tumor initiation, promotion and progression. Resveratrol possesses cytotoxic effect against various human cancer cells lines including lymphoid and myeolid carcinomas, as well as prostate, stomach, colon, pancreas, thyroid, ovarian and breast cancer. Recently, intensive studies have been carried on combined use of resveratrol and conventional chemiotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.

Key words: resveratrol, chemoprevention, cytotoxicity, multiple myeloma.

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 321

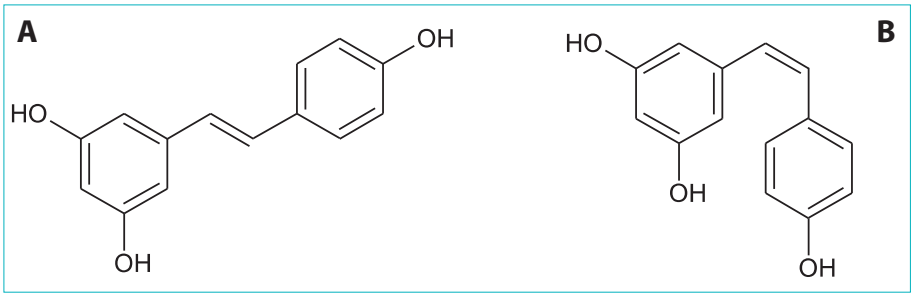
Resweratrol, prosty polifenol o charakterze fitoaleksyny, produkowany jest w niektórych roślinach w odpowiedzi na uszkodzenie, infekcję patogennymi grzybami lub promieniowanie UV. Jest obecny w niewielkich ilościach w skórkach winogron, czarnych jagodach, orzeszkach ziemnych, korze świerka, a także w korzeniach i kłączach rdestowca japońskiego *Reynoutria japonica* (ok. 0,3%), wykorzystywanego do izolacji tego związku. Resweratrol zajmuje ważne miejsce wśród związków pochodzenia naturalnego wykazujących szerokie spektrum aktywności biologicznej. Z ważniejszych wymienić można: aktywność antyoksydacyjną, przeciwzapalną, kardioprotekcyjną, neuroprotekcyjną, estrogenową, opóźniającą procesy starzenia, przeciwwirusową i przeciwbakteryjną. Na szczególną uwagę zasługuje działanie chemoprewencyjne – hamowanie powstawania i rozwoju procesu nowotworowego na trzech etapach, a mianowicie: inicjacji, promocji i progresji. Resweratrol wykazuje efekt cytotoksyczny wobec różnych ludzkich linii nowotworowych, m.in. nowotworów prostaty, żołądka, jelita grubego, trzustki, jajnika, a także hamuje wzrost hormonozależnych i niezależnych linii komórek nowotworów piersi. Prowadzone są także intensywne badania resweratrolu z tradycyjnie stosowanymi lekami w zakresie skojarzonej terapii szpiczaka mnogiego (*myeloma multiplex*).

CHARAKTERYSTYKA RESWERATROLU

Stilbeny (stilbenoidy) są aromatycznymi związkami pochodzenia naturalnego, będącymi pochodnymi difenyloetenu. Ich strukturę można schematycznie przedstawić wzorem C_6-C_2-C_6. Najprostszym związkiem z tej grupy jest stilben (1,2-difenyloeten), a spośród naturalnych pochodnych w przyrodzie najczęściej występują resweratrol (ryc. 21.1) oraz jego glikozydy i oligomery. Wiązanie podwójne w łańcuchu węglowym pomiędzy pierścieniami fenylowymi umożliwia występowanie izomerów *cis*- i *trans*-. Forma *trans*--resweratrolu (występująca w przyrodzie w przewadze) jest aktywniejsza biologicznie [Roupe i wsp. 2006]. Możliwa jest izomeryzacja *trans*–*cis* przy ekspozycji na światło UV czy w warunkach wysokiego pH [Trela i Waterhouse 2006].

Związki stilbenowe rozpowszechnione są w przyrodzie głównie u roślin wyższych, ale spotkać je można także wśród wątrobowców czy gąbek morskich. Resweratrol występuje w ok. 70 gatunkach roślin, m.in. w drewnie roślin iglastych z rodziny *Pinaceae*, w rodzinach *Polygonaceae*, *Vitaceae*, *Moraceae* i in. Źródłem resweratrolu i jego pochodnych w codziennej diecie mogą być winogrona i ich przetwory (soki, czerwone wino), orzechy ziemne (świeże, prażone, masło orzechowe), owoce morwy czy różnych gatunków borówek [Burns i wsp. 2002]. Obecne na polskim rynku suplementy diety zawierają w swoim składzie resweratrol izolowany z korzeni *Reynoutria japonica* (*Polygonum cuspidatum*) lub wyciągi ze skórek winogron.

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 322



Ryc. 21.1. Struktura chemiczna (A) *trans*- i (B) *cis*-resweratrolu (3,5,4′-trihydroksystilben)

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA RESWERATROLU

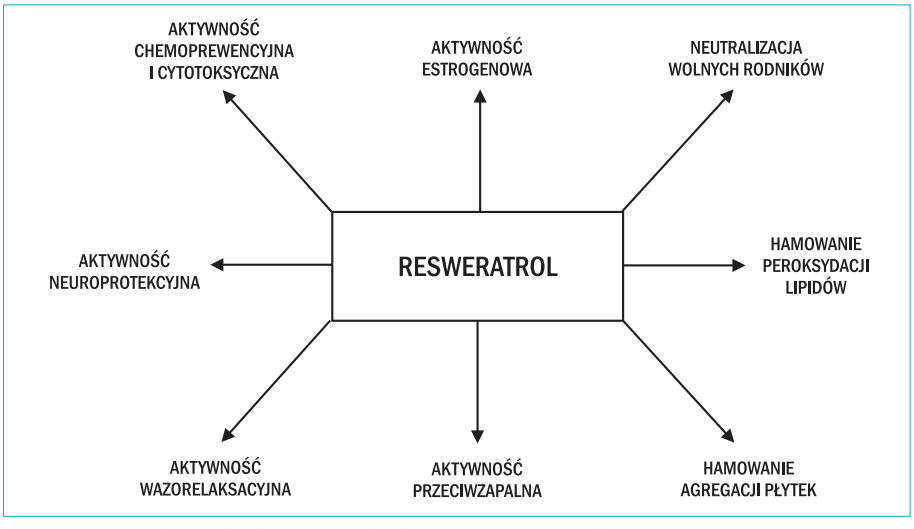
W ostatnich latach obserwuje się niezwykły wzrost liczby badań nad aktywnością biologiczną oraz metabolizmem resweratrolu i innych pochodnych stilbenowych (piceatannol, kombretastatyny). Dla resweratrolu w badaniach *in vitro* i *in vivo* do najważniejszych należą: aktywność antyoksydacyjna, antyagregacyjna, neuroprotekcyjna, estrogenowa czy przeciwnowotworowa (ryc. 21.2). Ostatni kierunek działania jest tematem niniejszego opracowania, jednak w pierwszej kolejności – dla pełniejszego obrazu tego związku – w skrócie przedstawimy te najistotniejsze.

DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE

Resweratrol wykazuje działanie kardioprotekcyjne, co jest wynikiem unieczynniania wolnych rodników, działania ochronnego wobec oksydacji lipoprotein krążących we krwi (głównie LDL) oraz lipidów błon komórkowych. Istotne znaczenie ma także hamowanie agregacji płytek i działanie wazodylatacyjne. Resweratrol *in vitro* hamuje oksydację LDL katalizowaną jonami miedzi. Działanie to wynika ze zdolności do neutralizacji wolnych rodników oraz możliwości chelatowania jonów miedzi Cu (II) oraz żelaza Fe (II) [Gülçin 2010]. Resweratrol hamuje ponadto peroksydację mikrosomalną zależną od NADPH- i ADP-Fe^{3+} oraz wywołaną promieniowaniem ultrafioletowym. Oprócz hamowania utleniania lipidów katalizowanego żelazem zaobserwowano także promocję redukcji Fe^{3+} do Fe^{2+} [jony żelaza (II) biorą udział w reakcjach, w których powstają wolne rodniki, np. reakcji Fentona], co sugeruje jednoczesne działanie anty- i prooksydacyjne [Miura i wsp. 2000].

Resweratrol unieczynnia wolne rodniki w płytkach krwi oraz hamuje aktywność cyklooksygenazy COX-1 silniej niż COX-2, co prowadzi do zahamowania syntezy tromboksanu A_2, indukującego agregację płytek i skurcz naczyń. Hamuje agregację wywołaną kolagenem, trombiną, ADP oraz adhezję płytek do kolagenu i fibrynogenu [Olas i Wachowicz 2005]. Ponadto wzmaga ekspresję endotelialnej syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*).

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 323



Ryc. 21.2. Główne kierunki aktywności biologicznej resweratrolu

AKTYWNOŚĆ PRZECIWZAPALNA

Resweratrol jest czynnikiem zmniejszającym stan zapalny w artretyzmie i odpowiedź immunologiczną w chorobach z autoagresji, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów. Aktywność związana jest z hamowaniem syntezy i uwalniania mediatorów prozapalnych, modyfikacją syntezy pochodnych kwasu arachidonowego (eikozanoidów), inhibicją niektórych aktywowanych komórek immunologicznych czy zmniejszaniem aktywności enzymów. Resweratrol hamuje aktywność cyklooksygenazy-1 (COX-1), zmniejsza ekspresję COX-2 oraz aktywność dioksygenazy lipooksygenazy (LOX, *lipooxygenase*). Resweratrol, hamując kinazę IκB, blokuje szlak czynnika transkrypcji jądrowej kappa B (NF-κB, *nuclear factor-κB*), ponadto hamuje uwalnianie czynnika pobudzającego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), interleukiny 8 (IL-8), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor*), stymuluje ekspresję indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) [Aggarwal i wsp. 2004].

WŁAŚCIWOŚCI ESTROGENOWE

Stilbeny, obok izoflawonów, lignanów i kumestanów, należą do tzw. fitoestrogenów. Związki te posiadają cechy naturalnych estrogenów; ich budowa przestrzenna przypomina estradiol (podobna odległość terminalnych grup hydroksylowych, obecność pierścienia fenylowego), co warunkuje wiązanie się z receptorami estrogenowymi obu typów (ER-α i ER-β) [Cassidy i wsp. 2000]. Trójwymiarowe modele obu izomerów resweratrolu i estradiolu pokazują, że to E-resweratrol (izomer *trans*) ma płaską strukturę prze-

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 324

strzenną, bardzo zbliżoną do naturalnego hormonu [Basly i wsp. 2000]. Wyniki wielu badań pokazują złożoność działania estrogenowego. Powinowactwo resweratrolu do receptorów ER-α i ER-β jest podobne, jednak to, że działanie agonistyczne wyrażone jest silniej poprzez receptory β, sugeruje, że tkanki o większej ekspresji ER-β mogą się charakteryzować zwiększoną wrażliwością na jego działanie [Bowers i wsp. 2000]. W zależności od typu linii komórkowych użytych do badań resweratrol działał jako superagonista (rak piersi, linia MCF-7), podczas gdy wobec innych aktywność była słabsza lub porównywalna z estradiolem [Gehm i wsp. 1997, Basly i wsp. 2000]. Natomiast podawany z estradiolem (rak piersi, linia MCF-7) miał charakter antagonisty [Bhat i wsp. 2001]. Związek ten wydaje się agonistą receptorów ER-β i antagonistą ER-α, z bardzo słabym działaniem agonistycznym wobec ER-α [Bowers i wsp. 2000]. Półsyntetyczne pochodne stilbenu (m.in. dietylostilbestrol) stosowane są w lecznictwie jako środki estrogenne oraz antyestrogenne w zaburzeniach hormonalnych i nowotworach hormonozależnych.

WPŁYW NA SIRTUINY

Prace z ostatnich lat przyniosły nowe i obiecujące wyniki badań nad nowymi kierunkami aktywności resweratrolu. Wykazano bezpośrednią zależność pomiędzy stanem ograniczenia ilości spożywanych kalorii a zwiększeniem długości życia, co następnie powiązano z odkryciem występującego w komórkach (w tych warunkach) wysokiego stężenia białek zwanych sirtuinami. Resweratrol wydłużał czas życia u drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*), muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*) czy nicieni (*Caenorhabditis elegans*) [Howitz i wsp. 2003, Baur i Sinclair 2006]. Związek ten jest aktywatorem sirtuiny-1 (SIRT1), enzymu z klasy deacetylaz histonowych zależnych od NAD^+, regulujących szlaki wewnątrzkomórkowe poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych i enzymów odpowiedzialnych za podaż składników pokarmowych. SIRT1 jest głównym enzymem tej grupy aktywowanym przez niską podaż kalorii, związanym z wieloma procesami życiowymi, takimi jak: naprawa DNA, przeżycie komórki, glukoneogeneza, różnicowanie komórek mięśniowych, regulacja cyklu komórkowego, metabolizm lipidów, mobilizacja tłuszczów i wrażliwość na insulinę [Brooks i Gu 2009]. Resweratrol aktywuje te same szlaki wewnątrzkomórkowe, które są aktywowane przy ograniczonej podaży kalorii (*calorie restriction*), co jest interwencją polepszającą zdrowie i wydłużającą czas życia u wielu gatunków prymitywnych organizmów zwierzęcych [Baur i Sinclair 2006]. Ludzkie sirtuiny (SIRT 1-7) regulują wiele różnych procesów biologicznych, takich jak homeostaza glukozy, glukoneogeneza, biogeneza mitochondrialna, sekrecja insuliny, adipogeneza, apoptoza, metabolizm i tempo procesów starzenia [Siedlecka i Bogusławski 2005, Sauve 2009]. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, iż prawdopodobnie efekty farmakologiczne resweratrolu w różnych modelach nie wynikają z bezpośredniego wpływu na aktywność katalityczną SIRT1 [Beher i wsp. 2009].

Badania przedkliniczne aktywatorów SIRT1 wskazują na możliwe działanie wobec schorzeń takich jak cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, stany zapalne czy nowotwory. Formulacja resweratrolu o zwiększonej biodostępności (SRT501) była obiektem badań klinicznych fazy II, w których, podając SRT501 pacjentom z cukrzycą typu 2, wykazano obniżenie poziomu glukozy we krwi[1].

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 325

AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

Aktywność chemoprewencyjna resweratrolu została po raz pierwszy opisana przez Janga i wsp., którzy wykazali działanie *in vitro* na trzech podstawowych etapach karcinogenezy, poprzez hamowanie procesów komórkowych związanych z inicjacją, promocją i progresją nowotworu [Jang i wsp. 1997]. Aktywność ta związana jest z działaniem antyoksydacyjnym, antymutagennym, hamowaniem enzymów fazy I oraz indukcją enzymów II fazy metabolizmu. Wpływ na aktywność enzymów zmniejsza ilość aktywowanych kancerogenów oraz ułatwia ich eliminację z organizmu. Resweratrol jest kompetytywnym inhibitorem węglowodorowego receptora arylowego (AhR, *aryl hydrocarbon receptor*), którego pobudzenie powoduje ekspresję cytochromu CYP1A1 (gdzie dochodzi do oksydacji ksenobiotyków, w tym karcinogenów; produkty tej reakcji mogą powodować uszkodzenia DNA). Resweratrol zmniejsza aktywność cyklooksygenazy (COX-1) oraz funkcję hydroperoksydazy, wpływając hamująco na kaskadę kwasu arachidonowego, prowadzącą do produkcji prostaglandyn stymulujących wzrost nowotworu. Jest także inhibitorem aktywności COX-2, jak również ekspresji tego enzymu. Ponadto indukuje różnicowanie się komórek białaczki promielocytowej [Jang i wsp. 1997]. Działanie przeciwnowotworowe resweratrolu wynika z wpływu na wiele dróg sygnalizacyjnych komórki i objawia się zahamowaniem przejścia faz cyklu komórkowego S/G2, indukcją różnicowania się komórek i apoptozy, programowanej śmierci komórki. Ponadto hamuje mediatory prozapalne, proces angiogenezy oraz adhezji, zmniejszając inwazyjność przerzutów.

Resweratrol wpływa na szlaki apoptozy w dwojaki sposób, przez bezpośrednie wyzwalanie apoptozy oraz blokowanie mechanizmów antyapoptycznych. Wywołuje apoptozę drogą klasyczną (wewnątrzkomórkową), co jest związane ze wzrostem ekspresji czynników będących ligandami tzw. receptorów śmierci (FasL, TNF, TRAIL) i kolejno aktywacją kaspazy 8. Na drodze wewnątrzkomórkowej sygnał generowany jest poprzez mitochondria i aktywację kaspazy 9, a także przez drogę kontrolowaną przez białko Bcl-2 [Aggarwal i wsp. 2004]. Resweratrol hamuje również aktywację czynnika jądrowego κappa B (NF-κB, *nuclear factor kappa B*), który związany jest z wieloma procesami komórkowymi, takimi jak odpowiedź na stres, stan zapalny, apoptoza i regulacja wzrostu komórki. Skutkuje to zmniejszeniem ekspresji czynników pobudzanych przez NF-κB, takich jak: IL-6, Bcl-2, Bcl-xL, XIAP, VEGF, MMP-9 [Athar i wsp. 2009]. Resweratrol reguluje aktywację czynnika transkrypcyjnego AP-1 (a*ctivator protein-1*), poprzez hamowanie aktywacji kinaz MAPK (kinazy aktywowane mitogenami) i JNK (kinazy aktywowane stresem) [Aggarval i wsp. 2004, Athar i wsp. 2009]. Uruchamia wewnątrzkomórkowy szlak Rb-E2F, co prowadzi do zahamowania przejścia G1/S cyklu komórkowego i skutkuje zatrzymaniem w fazie G0/G1, a w konsekwencji apoptozą komórki [Aggarwal i wsp. 2004]. Resweratrol hamuje aktywację Egr-1 (*early growth response-1*), czynnika transkrypcyjnego pełniącego ważną rolę w proliferacji komórek, a także hamuje kinazy proteinowe PKC i PKD. Inhibicja wzrostu komórki związana jest z zatrzymaniem cyklu komórkowego indukowanego up-regulacją białek p21, p27, p53 i Bax oraz down-regulacją surwiwin, cykliny D1, cykliny E, Bcl-2, Bcl-xL i cIAPs. Zahamowanie adhezji komórek nowotworowych wiąże się ze zmniejszeniem ekspresji międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule*) i naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*), prawdopodobnie przez wpływ na NF-κB. Resweratrol hamuje także receptor androgenowy,

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 326

indukuje akumulację proapoptycznych ceramidów oraz zmniejsza produkcję cytokin zapalnych – interleukiny 6 i 8 (IL-6, IL-8) [Aggarwal i wsp. 2004].

W tab. 21.1 przedstawiono opisane w literaturze mechanizmy działania resweratrolu.

- Cykl komórkowy
  - ↓cykliny A, B1, D, ↓Rb
  - ↑CDK 2, ↑p21, ↑p27
- Czynniki transkrypcyjne
  - ↓NF-κB, ↓AP-1, ↓β-katenina, ↓AR, ↓STAT-1, ↓STAT-3, ↓STAT-5
  - ↑Egr-1
- Kinazy
  - ↓PKC, ↓PKD, ↓CKII, ↓syk, ↓Erk1/2, ↓PC-GF, ↓ IκB, ↓Src
  - ↓JAK-STAT, ↓JNK, ↓MAPK , ↓PI3K, AKT/PKB
  - ↑NAG-1, ↑TGF-β
- Cytokiny
  - ↓PC-GF
  - ↑TGF-β, ↑NAG-1, ↑TRAIL
- Apoptoza i wzrost
  - ↓TNF, ↓IL-1β, ↓IL-6, ↓Bcl-2, ↓EGF, ↓surwiwiny, ↓TGF-α, ↓Mcl-1
  - ↑p53, ↑FasL, ↑Bax, ↑cyklaza adenylowa, ↑kaspazy, ↑ceramidy, ↑Bak, ↑TRAIL
- Inwazja nowotworu
  - ↓COX-2, ↓5-LOX, ↓iNOS, ↓VCAM-1, ↓ICAM-1, ↓IGF-1R, ↓VEGF, ↓IL-8, ↓MMP-2, ↓MMP-9
- Inne cele
  - ↓polimeraza DNA, ↓reduktaza rybonukleotydowa
  - ↓CYP1A1, ↓polimeryzacja tubuliny

Skróty: CDK 2 – kinaza cyklinozależna 2 (*cyclin-dependent kinase-2*); NF-κB – czynnik transkrypcji jądrowej kappa B (*nuclear factor kappa B*); AP-1 – czynnik transkrypcyjny AP1 (*activator protein-1*); AR – receptor androgenowy (*androgen receptor*); STAT – przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji (*signal transducers and activators of transcription*); Egr-1 – białko odpowiedzi wczesnego wzrostu (*early growth response protein*); PKC, PKD – kinaza białkowa C, D (*protein kinase C, D*); CKII – kinaza kazeinowa II (*casein kinase II*); PI3K – kinaza fosfatydyloinozytolu (*phosphoinositide-3 kinase*); JNK – jun n-końcowa kinaza (*jun n-terminal kinase*); MAPK – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (*mitogen-activated protein kinase*); TGF-β – transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor beta*); TNF – czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*); IL – interleukina (*interleukine*); EGF – naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor*); TRAIL – zależny od TNF czynnik indukujący apoptozę (*TNF-related apoptosis inducing ligand*); COX-2 – cyklooksygenaza 2 (*cyclooxigenase-2*); 5-LOX – 5-lipooksygenaza (*5-lipooxigenase*); iNOS – indukowalna syntaza tlenku azotu (*inducible nitric oxide synthase*); VCAM-1 – naczyniowa cząsteczka adhezyjna 1 (*vascular cell adhesion molecule*); ICAM-1 – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 (*intercellular adhesion molecule*); IGF-1R – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*); MMP – metaloproteinidazy macierzy (*matrix metalloproteinidases*); CYP1A1 – cytochrom 1A1 (*cytochrome*)

Tab. 21.1. Mechanizmy działania resweratrolu [według: Harikumar i Aggarval 2008, Shankar i wsp. 2007, Roupe i wsp. 2006, Aggarval i wsp. 2004]

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 327

W tym miejscu warto wspomnieć o kombretastatynach, stilbenowych pochodnych izolowanych z południowoafrykańskich drzew *Combretum caffrum*. Z tej grupy kombretastatyna A-4 (CA4P, pochodna fosforanowa o zwiększonej rozpuszczalności) jest obiektem kilku badań klinicznych, w tym także przeprowadzanych w Polskich ośrodkach[2, 3]. Mechanizm działania przeciwnowotworowego opiera się na hamowaniu angiogenezy oraz aktywności antymitotycznej (hamowanie polimeryzacji tubuliny do mikrotubuli) [Kanthou i Tozer 2009].

UWRAŻLIWIANIE NA CHEMIOTERAPIĘ I RADIOTERAPIĘ

Według doniesień wielu autorów resweratrol może zwiększać wrażliwość komórek różnych linii nowotworowych na stosowane leki oraz promieniowanie jonizujące. Efekt działania uwrażliwiającego może wynikać z następujących mechanizmów: hamowania cyklu komórkowego w fazie S, down-regulacji surwiwin (białek będących inhibitorami apoptozy i promotorami proliferacji komórek) czy hamowania aktywacji NF-κB wywołanej promieniowaniem. Założenia te potwierdzono na liniach komórkowych raka piersi, trzustki, prostaty, białaczki i glejaka [Fulda i Debatin 2004] czy niedrobnokomórkowego raka płuc [Liao i wsp. 2005]. Resweratrol hamował proliferację komórek i nasilał cytotoksyczne działanie fludarabiny, bortezomibu i deksametazonu wobec komórek makroglobulinemii Waldenströma [Roccaro i wsp. 2008]. Działając na linie komórkowe raka szyjki macicy, przewlekłej białaczki szpikowej oraz szpiczaka mnogiego, wywoływał apoptozę i hamował wzrost oraz uwrażliwiał na promieniowanie rentgenowskie [Baatout i wsp. 2004]. Nasilał wrażliwość lekoopornych linii komórek ludzkiego chłoniaka Burkitta i szpiczaka mnogiego (8226-S, 8226-Dox40) na działanie paklitakselu [Jazirehi i Bonavida 2004]. W komórkach szpiczaka mnogiego resweratrol nasilał proapoptyczne działanie bortezomibu i talidomidu [Bhardwaj i wsp. 2007] czy stymulował zahamowanie wzrostu komórek wywołane deksametazonem [Sun i wsp. 2006 B].

MOŻLIWOŚĆ STOSOWANIA RESWERATROLU W SZPICZAKU MNOGIM

W przebiegu rozwoju szpiczaka mnogiego dla wzrostu nowotworowych komórek plazmatycznych istotny jest wpływ czynników takich jak: interleukina 6 (IL-6), IL-1β, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin growth factor*), śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), stromalny czynnik wzrostu (SDF-1α, *stromal cell-derived factor*), czynnik martwicy nowotworu (TNF-α, *tumor necrosis factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*), czynnik aktywujący komórki B (BAFF, *B-cell activating factor*), czynnik indukujący proliferację (APRIL, *a proliferating-inducing ligand*), białko zapalne makrofagów (MIP-1α, *macrophage in-*

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 328

flammatory protein), białka Wnt i Notch [Yasui i wsp. 2005]. Ponadto zaangażowane są szlaki sygnalizacyjne: kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K/Akt), IKK/NF-κB, Ras/Raf/MAPK, JAK/STAT3 [Jurczyszyn i wsp. 2005, Yasui i wsp. 2005].

Badania możliwego zastosowania resweratrolu w terapii szpiczaka mnogiego potwierdziły wpływ tego związku na wymienione powyżej czynniki. Resweratrol, działając na ludzkie komórki szpiczakowe (linie U266, RPMI 8226), hamował kinazę IκB, co powodowało supresję kostytutywnie aktywnego czynnika NF-κB, a w konsekwencji down-regulację czynników proliferacyjnych i antyapoptycznych, takich jak: IL-6, cyklina D1, cIAP-2, XIAP, surwiwin, Bcl-2, Bcl-xL, Bfl-1/A1, TRAF2, VEGF i MMP-9 [Sun i wsp. 2006 B]. Resweratrol hamował aktywację STAT3, czynnika transkrypcyjnego indukowanego IL-6 [Bhardway i wsp. 2007]. W innym badaniu resweratrol hamował wzrost komórek szpiczaka (RPMI 8226 i OPM-2), promował różnicowanie się osteoblastów oraz zapobiegał osteoklastogenezie i resorpcji kości (poprzez upośledzenie sygnalizacji RANKL). Ponadto zwiększał ekspresję receptora witaminy D w szpikowych komórkach prekursorowych osteoblastów i synergizował działanie witaminy D_3, pobudzające ekspresję genów osteokalcyny i osteopontyny [Boissy i wsp. 2005]. Resweratrol wpływał także na aktywność metaloproteinaz macierzy (MMP, *matrix metalloproteinase*), istotnych dla patomechanizmu szpiczaka mnogiego enzymów proteolitycznych mogących degradować elementy przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Resweratrol inkubowany z komórkami szpiczaka (RPMI 8226, U266, KM3) wywoływał śmierć komórek na drodze apoptozy; ekspresja antyapoptycznych białek Bcl-2, Bcl-xL i XIAP była zmniejszona, a proapoptycznego białka Bax nasilona. Hamowana była także ekspresja i aktywność MMP-2 i MMP-9 [Sun i wsp. 2006 A]. Resweratrol działał jako czynnik antyangiogenny, hamując proliferację, migrację i etap rekonstrukcji komórek śródbłonka naczyniowego płodowej żyły pępowinowej (HUVEC) hodowanych z komórkami szpiczaka (RPMI 8226). Mechanizm działania wiązał się ze zmniejszeniem aktywności MM-2 i MMP-9 oraz hamowaniem ekspresji VEGF i bFGF [Hu i wsp. 2007]. W komórkach makroglobulinemii Waldenströma resweratrol hamował wzrost i indukował apoptozę przez działanie zależne i niezależne od kaspaz. Ponadto powodował down-regulację drogi sygnalizacyjnej przez redukcję poziomu jądrowej b-kateniny i zmniejszenie ekspresji białek Myc i surwiwin [Roccaro i wsp. 2008].

BIODOSTĘPNOŚĆ. METABOLIZM RESWERATROLU

Istotnym aspektem możliwego zastosowania resweratrolu w terapii różnych schorzeń, w tym nowotworowych, jest jego dostępność biologiczna oraz przemiany metaboliczne, jakim ulega w organizmie człowieka. Formą aktywną biologicznie jest wolny, nieskoniugowany związek, choć pojawiają się doniesienia o możliwym działaniu koniugatów glukuronidowych [Kuhnle i wsp. 2000].

Połączenia glikozydowe resweratrolu ulegają hydrolizie enzymatycznej w jelicie lub w enterocytach, co prowadzi do uwolnienia *trans*-resweratrolu, który następnie może być wchłaniany do krwi. Takim przemianom ulega m.in. piceid, naturalnie występujący 3-O-glukozyd resweratrolu [Marier i wsp.], którego zawartość w produktach spożywanych w diecie znacznie przekracza ilość wolnego resweratrolu. Ponadto związek ten

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 329

może być także metabolizowany przez CYP1B1, w wyniku czego powstaje piceatannol, aktywny farmakologicznie metabolit [Ku i wsp. 2005]. Badania metabolizmu resweratrolu na ludzkich i zwierzęcych mikrosomach wątrobowych oraz w warunkach *in vitro* wskazują, że związek ten jest intensywnie metabolizowany, głównie na drodze glukuronidacji (głównie 3-O-glukuronid oraz 4'-O-glukuronid resweratrolu) [Aumont i wsp. 2001], oraz sprzęgany z kwasem siarkowym (3-O-siarczan resweratrolu) [Boocock i wsp. 2007]. Po podaniu doustnym resweratrol jest szybko wchłaniany, osiąga maksymalne stężenie we krwi już po 30–60 minutach [Goldberg i wsp. 2003, Walle i wsp. 2004]. Kolejny wzrost stężenia obserwowany jest po ok. 6 godzinach od podania doustnego, co świadczy o wchodzeniu metabolitów resweratrolu do krążenia jelitowo-wątrobowego [Walle i wsp. 2004]. Ilość wolnego aglikonu oznaczanego w osoczu stanowi do 2% [Goldberg i wsp. 2003], jednak glukuronidaza obecna w wielu tkankach i komórkach organizmu może rozkładać koniugaty glukuronidowe [Kuhnle i wsp. 2000]. Zmetabolizowany resweratrol i jego pochodne wydalane są głównie przez nerki (53–85%), w mniejszym stopniu z kałem (0,3–38%) [Walle i wsp. 2004].

Farmakokinetyka resweratrolu wykazuje zmienność okołodobową; biodostępność jest większa po porannym podaniu [Almeida i wsp. 2009]. Przy podaniu doustnym zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki 400 mg resweratrolu tempo absorpcji było znacznie wolniejsze podczas spożycia posiłku niż na czczo. Na podstawie pomiaru stężenia maksymalnego we krwi (C_{max}) stwierdzono, że w obu wariantach badania stopień wchłaniania był zbliżony [Vaz-da-Silva i wsp. 2008]. W profilu kinetycznym *trans*-resweratrolu nie wykazano istotnych różnic zależnych od płci lub wieku [Nunes i wsp. 2009].

Podejmowane są próby mające na celu zwiększenie biodostępności resweratrolu poprzez zwiększenie rozpuszczalności czy przenikania przez błony obejmujące mikronizację, zamykanie substancji w liposomach czy nanocząstkach. Przykładem takiego działania jest wspomniana wcześniej formulacja resweratrolu pod nazwą SRT501.

INTERAKCJE RESWERATROLU

Interakcje substancji zawartych w preparatach suplementacyjnych lub diecie z lekami stosowanymi w leczeniu szpiczaka wynikają głównie z wpływu na izoenzymy cytochromu P450 (w którym metabolizowane są ksenobiotyki, m.in. deksametazon, cyklofosfamid, winkrystyna – CYP3A4) czy też białka transportujące przez błonę komórkową, w tym m.in. glikoproteinę P (Pgp). W warunkach *in vitro* resweratrol hamował aktywność cytochromów CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C19, CYP3A4. Jednak znaczenie kliniczne tego działania jest niewielkie [Williamson i wsp. 2009].

Aspekt wystąpienia interakcji – nawet jeśli możliwość ta opiera się na doniesieniach *in vitro* – należy mieć zawsze na uwadze, gdyż według szacunkowych danych wśród pacjentów z rozpoznaniem raka poddanych konwencjonalnej terapii ok. 54–77% sięga po metody komplementarnej i alternatywnej medycyny (substancje pochodzenia naturalnego, zioła, witaminy, suplementy diety), z czego ok. 72% nie przyznaje się do tego swoim lekarzom prowadzącym [Marchetti i wsp. 2007].

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 330

RESWERATROL A OPORNOŚĆ WIELOLEKOWA

Oporność wielolekowa (MDR, *multidrug resistance*) jest główną przeszkodą skutecznej terapii nowotworów chemioterapeutykami. Jednym z mechanizmów oporności komórek nowotworowych na leki jest nadmierna ekspresja białek transportowych z rodziny ABC (*ATP-binding casette*). Ich fizjologiczną rolą jest ograniczenie przenikania ksenobiotyków do ważnych organów (wyrzut z komórki wbrew gradientowi stężeń). Umiejscowione są w obrębie naturalnych barier organizmu, takich jak jelito, łożysko, bariera krew–jądro czy krew–mózg. Transportery te to: glikoproteina P, białka MRP (*multidrug resistance proteins*) i ABCG2 (BCRP/ABCG2, *breast cancer resistance protein*). Glikoproteina P powoduje wyrzut z komórek m.in. takich leków przeciwnowotworowych, jak: winkrystyna, winblastyna, doksorubicyna, daunorubicyna, kolchicyna, paklitaksel, etopozyd czy mitoksantron, zmniejszając skuteczność terapii [Nabekura i wsp. 2005, Robey i wsp. 2007]. Białka MRP uczestniczą w powstawaniu oporności na doksorubicynę, taksany, alkaloidy barwinka (*Vinca*), etopozyd czy tioguaninę [Nabekura i wsp. 2005, Wu i wsp. 2005]. Substratami dla ABCG2 są m.in. mitoksantron, irinotekan, topotekan, flawopirydol czy metotreksat [Robey i wsp. 2007].

Resweratrol może być inhibitorem białek MRP [Wu i wsp. 2005], P-gp [Nabekura i wsp. 2005], a także ABCG2 [Cooray i wsp. 2004]. W badaniach Nabekury i wsp. potwierdzono wpływ hamujący na glikoproteinę P substancji obecnych w diecie. Wykorzystano ludzkie linie raka nabłonkowego (KB-C2) z nadekspresją P-gp oraz substraty tego transportera – daunorubicynę i rodaminę. Inhibicja była proporcjonalna do stężenia badanego związku, a siła działania przedstawiała się odpowiednio: kapsaicyna, kurkumina, [6]-gingerol i resweratrol [Nabekura i wsp. 2005].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RESWERATROLU

Na podstawie dotychczasowych badań uważa się, iż resweratrol jest związkiem bezpiecznym oraz nie powoduje istotnych działań niepożądanych [Boocock i wsp. 2007, Williams i wsp. 2009]. Nieliczne doniesienia wskazują, że podawanie szczurom bardzo dużych dawek tego związku może mieć wpływ na poziom enzymów wątrobowych czy powodować działanie nefrotoksyczne [Crowell i wsp. 2004, Juan i wsp. 2002].

BADANIA KLINICZNE

Obecnie w bazie badań klinicznych National Institutes of Health (USA) notowanych jest 16 badań aktywności i skuteczności resweratrolu, z czego trzy zostały zakończone (wpływ na przepływ mózgowy i funkcje poznawcze u zdrowych ochotników; faza I –

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 331

działania niepożądane i wpływ na aktywność cytochromów, oraz faza I – prewencja raka u zdrowych osób: bezpieczeństwo, farmakokinetyka i optymalizacja dawki). Cztery trwające badania dotyczą stosowania resweratrolu w zespole metabolicznym, cukrzycy i otyłości, a kolejne – wpływu diety bogatej w orzechy ziemne na glikemię i poziom lipidów we krwi. Kolejne dwa mają badać aspekt chemoprewencji w raku jelita grubego i chłoniaku grudkowym przy wprowadzeniu do diety winogron lub soku zawierającego resweratrol. Cztery dotyczą bezpieczeństwa, farmakokinetyki i aktywności resweratrolu wobec raka jelita grubego i odbytu oraz szpiczaka mnogiego. Dwa badania mają określić wpływ suplementacji resweratrolem na funkcje kognitywne i krążenie mózgowe w chorobie Alzheimera.

Wspomniane badanie możliwego stosowania resweratrolu w szpiczaku mnogim prowadzone jest na terenie Danii i Wielkiej Brytanii i nosi tytuł *A phase II, open-label, clinical study to assess the safety and activity of SRT501 alone or in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma*[5]. Celem jest określenie bezpieczeństwa i tolerancji SRT501 (formulacji resweratrolu o zwiększonej biodostępności)[6] w dawce 5 g podawanego samodzielnie lub z bortezomibem (1,3 mg/m^2 *i.v.*) u 61 pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem mnogim w schemacie do 12 cykli dwudziestojednodniowych. Dodatkowo na grupie 15 osób określona ma być farmakokinetyka SRT501.

TERAPIA SZPICZAKA A INNE SUBSTANCJE POCHODZENIA NATURALNEGO

Wiele substancji pochodzenia roślinnego wykazuje aktywność cytotoksyczną, będąc m.in. inhibitorami proteasomów. Należą tu związki polifenolowe, takie jak genisteina, polifenole zielonej herbaty, resweratrol czy kurkumina. Badane są one pod kątem możliwego stosowania do uwrażliwienia komórek nowotworowych na stosowaną chemioterapię lub radioterapię.

Kurkumina – związek polifenolowy izolowany z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa*) – posiada liczne działania biologiczne, w tym antyoksydacyjne, przeciwzapalne, neuroprotekcyjne, chemoprewencyjne czy antyproliferacyjne. Wykazuje m.in. właściwości hamowania ekspresji COX-2, aktywacji NF-κB, aktywacji kinazy IkB, jest inhibitorem kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) oraz inhibitorem proteasomu [Ali i wsp. 2009, Singh i Khar 2006]. Prowadzone badania aktywności kurkuminy wobec komórek różnych typów nowotworów, w tym także szpiczaka mnogiego, wykazały, że związek ten hamował proliferację ludzkich komórek szpiczaka mnogiego niezależnie od ich wrażliwości na deksametazon, doksorubicynę czy melfalan. Dodatkowo zwiększał apoptotyczny efekt talidomidu czy bortezomibu zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (myszy) [Sung i wsp. 2009]. Park i wsp. stwierdzili synergizm działania pomiędzy kurkuminą a bortezomibem wobec komórek szpiczaka mnogiego [Park i wsp. 2008].

Tarczyca bajkalska (*Scutellaria baicalensis*), roślina flawonoidowa stosowana w tradycyjnej chińskiej medycynie, posiada właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, anksjolityczne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, a także antyproliferacyjne oraz proapopotyczne [Parajuli i wsp. 2009]. Mechanizm działania przeciwzapalnego bajkaleiny, głównego flawonoidu korzeni tarczycy, oprócz hamowania aktywności COX-2 i produkcji IL-6, związany jest z hamowaniem aktywacji ścieżki NF-κB oraz fosforyla-

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 332

cji i degradacji IκBα, mechanizmów istotnych dla proliferacji i życia komórek szpiczaka [Hsieh i wsp. 2007, Ma i wsp. 2005]. Cechą bajkaleiny jest silna aktywność stymulowania receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów delta, dawniej beta (PPARδ/β, *peroxisomal proliferator activated receptor*). Komórki szpiczaka wykazują głównie ekspresję genu PPARδ/β oraz słabą ekspresję PPARγ1. Wykazano synergistyczny efekt pomiędzy bajkaleiną a deksametazonem: jednoczesne podanie obu związków powodowało zahamowanie wzrostu komórek szpiczaka, także tych linii komórkowych, które były oporne na sam deksametazon. Aktywacja receptorów PPAR powiązana jest z zahamowaniem aktywności NF-κB [Otsuyama i wsp. 2007].

Przyjmowanie substancji pochodzenia naturalnego może także być przyczyną wystąpienia interakcji z lekami stosowanymi w konwencjonalnej terapii przeciwnowotworowej. Przykładem jest bortezomib, pierwszy inhibitor proteasomu stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego. Golden i wsp. przeprowadzili badania, aby stwierdzić, czy galusan epigalokatechiny (EGCG) i inne polifenole zielonej herbaty (*Camelia sinensis*) uwrażliwiają komórki nowotworowe na działanie bortezomibu. Zaobserwowano blokowanie cytotoksycznej aktywności bortezomibu w komórkach szpiczaka mnogiego oraz aktywności innych inhibitorów proteasomów posiadających w budowie resztę kwasu bornego [Golden i wsp. 2009]. Podobny efekt obserwowali Liu i wsp., badając efektywność bortezomibu zarówno wobec komórek szpiczaka mnogiego, jak i przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL). Bortezomib był aktywny wobec komórek CLL *in vitro*, lecz po dodaniu świeżego ludzkiego osocza do hodowli aktywność była blokowana. Zjawisko to nie było obserwowane w przypadku komórek szpiczaka mnogiego. W ludzkim osoczu znajdują się liczne związki flawonoidowe pochodzące z diety, takie jak kwercetyna czy kemferol. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że kwercetyna blokuje aktywność apoptotyczną bortezomibu. Efekt ten spowodowany był reakcją pomiędzy grupami katecholowymi kwercetyny a resztą kwasu bornego bortezomibu z utworzeniem cyklicznych estrów. Zjawisko to jest odwracalne po dodaniu nieorganicznego kwasu bornego. Autorzy sugerują, że podobna reakcja zachodzić może z udziałem innych flawonoidów o zbliżonej do kwercetyny budowie, takich jak mirycetyna, epigalokatechina czy delfinidyna. Interakcja ta nie jest obserwowana w przypadku komórek szpiczaka mnogiego, co tłumaczone jest zwiększaniem przez kwercetynę wrażliwości komórek tego nowotworu na działanie bortezomibu, przez co kompensowana jest chemiczna inaktywacja [Liu i wsp. 2008]. Z powyższych względów nie jest polecane stosowanie preparatów zawierających zieloną herbatę przez pacjentów leczonych bortezomibem.

Wyciągi lipofilne z dziurawca (*Hypericum perforatum*), dostępne w aptekach jako preparaty OTC, stosowane są jako skuteczne leki przeciwdepresyjne w łagodnych i średnio nasilonych postaciach depresji. Związki zawarte w wyciągach mogą powodować interakcje z chemioterapeutykami poprzez wpływ na enzymy cytochromu P450 (CYP3A4), ale także indukcję glikoproteiny P w jelitach [Marchetti i wsp. 2007].

Warto wspomnieć w tym miejscu również o grejpfrucie (*Citrus paradisi*) i soku grejpfrutowym. Owoce tej rośliny mogą być stosowane (także w postaci soku lub preparatów) w stanach obniżonej odporności jako preparaty wzmacniające, antyoksydacyjne czy przeciwbakteryjne. Wykazano liczne interakcje soku grejpfrutowego z lekami ze względu na hamowanie cytochromu P450 (głównie CYP3A4), a także aktywację glikoproteiny-P (Pgp) i inaktywację polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP, *organic anion transporting polipeptide*) [Williamson i wsp. 2009].

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 333

PODSUMOWANIE

Resweratrol, naturalnie występująca pochodna stilbenowa, charakteryzuje się wieloma kierunkami działania, w tym aktywnością chemoprewencyjną. Przedstawione mechanizmy działania, obejmujące wpływ na szereg enzymów komórkowych, mediatorów, czynników/szlaków informacyjnych, a także ekspresję genów, pozwalają spojrzeć kompleksowo na szeroki zakres możliwego działania tego związku na procesy życiowe komórki. Resweratrol dzięki niskiej toksyczności i jednocześnie wyraźnej aktywności farmakologicznej może stać się środkiem stosowanym nie tylko w terapii wspomagającej, ale i leczącej wiele schorzeń. Spośród innych substancji pochodzenia naturalnego na uwagę zasługuje inny polifenol – kurkumina (diferuloilometan), o aktywności zbliżonej do resweratrolu, w tym także przeciwszpiczakowej. Substancje te znacząco poprawiają efektywność terapii szpiczaka mnogiego, ograniczając jednocześnie skutki działań niepożądanych powszechnie stosowanych chemioterapeutyków. Niezbędne są dalsze poszerzone badania na większych grupach pacjentów, ale można przewidywać, że kierunek ten wobec zadowalających dotychczasowych wyników będzie się intensywnie rozwijał.

Przypisy

[1] Niepublikowane dane firmy Sirtris Pharmaceuticals; http://www.sirtrispharma.com.

[2] *A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin A-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma.* U. S. National Institutes of Health; http://www.Clinical--Trials.gov. Stan z 30 grudnia 2009.

[3] OXiGENE Inc.; http://www.oxigene.com

[4] U.S. National Institutes of Health; http://www.ClinicalTrials.gov. Stan z 30 grudnia 2009.

[5] U.S. National Institutes of Health; http://www.ClinicaTrials.gov. Nr identyfikacyjny NCT00920556.

[6] Dane firmy Sirtris Pharmaceuticals; http://www.sirtrispharma.com/pipeline-SRT501.html

Piśmiennictwo

Aggarval B.B., Bhardwaj A., Aggarval R.S. i wsp. *Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies*. Anticancer Res 2004; 24: 2783–2840.

Ali A.S., Ali S., El-Rayes B.F. i wsp. *Exploitation of protein kinase C: a useful target for cancer therapy*. Cancer Treat Rev 2009; 35: 1–8.

Almeida L., Vaz-da-Silva M., Falcão A. i wsp. *Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers*. Mol Nutr Food Res 2009; 53: 7–15.

Athar M., Back J.H., Kopelovich L. i wsp. *Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms*. Arch Biochem Biophys 2009; 486 (2): 95–102.

Aumont V., Krisa S., Battaglia E. i wsp. *Regioselective and stereospecific glucuronidation of trans- and cis--resveratrol in human.* Arch Biochem Biophys 2001; 393 (2): 281–289.

Baatout S., Derradji H., Jacquet P. i wsp. *Enhanced radiation–induced apoptosis of cancer cell lines after treatment with resveratrol*. Int J Mol Med 2004; 13 (6): 895–902.

Basly J.P., Marre-Fournier F., Le Bail J.C. i wsp. *Estrogenic/antiestrogenic and scavening propertis of (E)- and (Z)-resveratrol*. Life Sci 2000; 66: 769–777.

Baur J.A., Sinclair D.A. *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence*. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 493–506.

Beher D., Wu J., Cumine S. i wsp. *Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity*. Chem Biol Drug Des 2009; 74: 619–624.

Bhat K.P.L., Lantvit D., Christov K. i wsp. *Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models*. Cancer Res 2001; 61: 7456–7463.

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 334

Bhardway A., Sethi G., Vadhan-Raj S. i wsp. *Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-κB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells*. Blood 2007; 109: 2293–2302.

Boissy P., Andersen T.L., Abdallah B.M. i wsp. *Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation*. Cancer Res 2005; 65 (21): 9943–9952.

Boocock D.J., Faust G.E.S. i wsp. *Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16 (6): 1246–1252.

Bowers J.L., Tyulmenkov V.V., Jernigan S.C. i wsp. *Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors α and β*. Endocrinology 2000;141: 3657–3667.

Brooks C.L., Gu W. *How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer?* Nat Rev Cancer 2009; 9: 123–128.

Burns J., Yokota T., Ashihara H. i wsp. *Plant foods and herbal sources of resveratrol*. J Agric Food Chem 2002; 50: 3337–3340.

Cassidy A., Hanley B., Lamuela-Raventos R.M. *Isoflavones, lignans and stilbenes – origins, matabolism and potential importance to human health*. J Sci Food Agric 2000; 80: 1044–1062.

Cooray H.C., Janvilisri T., van Veen H.W. i wsp. *Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols*. Biochem Biophys Res Comm 2004; 317: 269–275.

Crowell J. A., Korytko P.J., Morrissey R.L. i wsp. *Resveratrol-associated renal toxicity*. Toxicol Sci 2004; 82: 614–619.

Fulda S., Debatin K.M. *Sensitization for anticancer drug-induced apoptosis by the chemiopreventive agent resveratrol*. Oncogene 2004; 23: 6702–6711.

Gehm B.D., McAndrews J.M., Chien P.Y. i wsp. *Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 14138–14143.

Goldberg D.M., Yan J., Soleas G.J. *Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects.* Clin Biochem 2003; 36 (1): 79–87.

Golden E.B., Lam P.Y., Kardosh A. i wsp. *Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors.* Blood 2009; 113 (23): 5927–5937.

Gülçin İ. *Antioxidant properties of resveratrol: a structure-activity insight*. Innov Food Sci Emerg Technol 2010; 11: 210–218.

Harikumar K.B., Aggarval B.B. *Resveratrol*. Cell Cycle 2008; 7 (8): 1020–1035.

Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. i wsp. *Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan*. Nature 2003; 425 (6954): 191–196.

Hsieh C.J., Hall K., Ha T. i wsp. *Baicalein inhibits IL-1β- and TNF-α-induced inflammatory cytokine production from human mast cells via regulation of the NF-κB pathway.* Clin Mol Allergy 2007; 5: 5.

Hu Y., Sun C.Y., Huang J. i wsp. *Antimyeloma effects of resveratrol through inhibition of angiogenesis*. Chin Med J 2007; 120 (19): 1672–1677.

Jang M., Cai L., Udeani G.O. i wsp. *Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes.* Science 1997; 275: 218–220.

Jazirehi A.R., Bonavida B. *Resveratrol modifies the expression of apoptotic regulatory proteins and sensitizes non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma cell lines to paclitaxel-induced apoptosis*. Mol Cancer Ther 2004; 3 (1): 71–84.

Juan M.E., Vinardell M.P., Planas J.M. *The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful*. J Nutr 2002; 132: 257–260.

Jurczyszyn A., Wolska-Smoleń T., Skotnicki A.B. *Mechanizmy patogenetyczne warunkujące nowe sposoby terapii szpiczaka mnogiego*. I. *Znaczenie cytokin*. Adv Clin Exp Med 2005; 14 (1): 137–143.

Kanthou C., Tozer G.M. *Microtubule depolymerizing vascular disrupting agents: novel therapeutic agents for oncology and other pathologies*. Int J Exp Path 2009; 90: 284–294.

Ku K.L., Chang P.S., Cheng Y.A.C. i wsp. *Production of stilbenoids from the callus of Arachis hypogaea: a novel source of the anticancer compound piceatannol*. J Agric Food Chem 2005; 53: 3877–3881.

Kuhnle G., Spencer J.P., Chowrimootoo G. i wsp. *Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide.* Biochem Biophys Res Commun 2000; 272: 212–217.

Liao H.F., Kuo C.D., Yang Y.C. i wsp. *Resveratrol enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer NCI-H838 cells accompanied by inhibition of nuclear factor-kappa B activation.* J Radiat Res 2005; 46 (4): 387–393.

Liu F.T., Agrawal S.G., Movasaghi Z. i wsp. *Dietary flavonoids inhibit the anticancer effects of the proteasome inhibitor bortezomib.* Blood 2008; 112 (9): 3835–3846.

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 335

Ma Z., Otsuyama K.I., Liu S. i wsp. *Baicalein, a component of Scutellaria radix from Huang-Lian-Jie-Du--Tang (HLJDT), leads to suppression of proliferation and induction of apoptosis in human myeloma cells.* Blood 2005; 105 (8): 3312–3318.

Marchetti S., Mazzanti R., Beijnen J.H. i wsp. *Concise review: clinical relevance of drug–drug and herb–interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein)*. The Oncologist 2007; 12: 927–941.

Marier J.F., Vachon P., Gritsas A. i wsp. *Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model.* J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 369–373.

Miura T., Muraoka S., Ikeda N. i wsp. *Antioxidative and prooxidative action of stilbene derivatives*. Pharmacol Toxicol 2000; 86: 203–208.

Nabekura T., Kamiyama S., Kitagawa S. *Effects of dietary chemopreventive phytochemicals on P-glycoprotein function*. Biochem Biophys Res Comm 2005; 327: 866–870.

Nunes T., Almeida L., Rocha J.F. *Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects*. J of Clin Pharmacol 2009; 49 (12): 1477–1482.

Olas B., Wachowicz B. *Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions*. Platelets 2005; 16 (5): 251–260.

Otsuyama K.I., Ma Z., Abroun S. i wsp. *PPAR β -mediated growth suppression of baicalein and dexamethasone in human myeloma cells.* Leukemia 2007; 21: 187–190.

Parajuli P., Joshee N., Rimando A.M. i wsp. *In vitro antitumor mechanisms of various Scutellaria extracts and constituent flavonoids.* Planta Med 2009; 75: 41–48.

Park J., Ayyappan V., Bae E.K. i wsp. *Curcumin in combination with bortezomib synergistically induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells.* Mol Oncol 2008; 2: 317–326.

Robey R.W., Polgar O., Deeken J. i wsp. *ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance*. Cancer Metastasis Rev 2007; 26: 39–57.

Roccaro A.M., Leleu X., Sacco A. i wsp. *Resveratrol exerts antiproliferative activity and induces apoptosis in Waldenström's macroglobulinemia.* Clin Cancer Res 2008; 14 (6): 1849–1858.

Roupe K.A., Remsberg C.M., Yanez J. i wsp. *Pharmacometrics of stilbenes: seguing towards the clinic*. Curr Clin Pharm 2006; 1: 81–101.

Sauve A.A. *Pharmaceutical strategies for activating sirtuins*. Curr Pharm Des 2009; 15: 45–56.

Shakibaei M., Harikumar K.B., Aggarwal B.B. *Resveratrol addiction: to die or not to die*. Mol Nutr Food Res 2009; 53: 115–128.

Shankar S., Singh G., Srivastava R.K. *Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential*. Front Biosci 2007; 12: 4839–4854.

Siedlecka K., Bogusławski W. *Sirtuiny – enzymy długowieczności?* Gerontol Pol 2005; 13 (3): 147–152.

Singh S. i Khar A. *Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy*. Anticancer Agents Med Chem 2006; 6: 259–270.

Sun C.Y., Hu Y., Guo T. i wsp. *Resveratrol as a novel agent for treatment of multiple myeloma with matrix metalloproteinasa inhibitory activity*. Acta Pharm Sin 2006 A; 27 (11): 1447–1452.

Sun C., Hu Y., Liu X. i wsp. *Resveratrol downregulates the constitutional activation of nuclear factor-κB in multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and invasion, arrest of cell cycle, and induction of apoptosis*. Cancer Genet Cytogenet 2006 B; 165 (1): 9–19.

Sung B., Kunnumakkara A.B., Sethi G. i wsp. *Curcumin circumvents chemoresistance in vitro and potentiates the effect of thalidomide and bortezomib against human multiple myeloma in nude mice model.* Mol Cancer Ther 2009; 8 (4): 959–970

Trela B.C., Waterhouse A.L. *Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability*. J Agric Food Chem 1996; 44: 1253–1257.

Vaz-da-Silva M., Loureiro A.L., Falcao A. i wsp. *Effect of food on the pharmacokinetic profile on trans-resveratrol.* Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46 (11): 564–570.

Walle T., Hsieh F., DeLegge M.H. i wsp. *High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans*. Drug Met Dispos 2004; 32: 1377–1382.

Williams L.D., Burdock G.A., Edwards J.A. i wsp. *Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals*. Food Chem Toxicol 2009; 47: 2170–2182.

Williamson E., Driver S., Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press 2009.

Wu C.P., Calcagno A.M., Hladky S.B. i wsp. *Modulatory effects of plant polyphenols on human multidrug--resistance proteins 1, 4 and 5 (ABCC1, 4 and5)*. FEBS J. 2005; 272: 4725–4740.

Yasui H., Hideshima T., Richardson P.G. i wsp. *Novel therapeutic strategies targeting growth factor signaling cascades in multiple myeloma*. Br J Haematol 2006; 132 (4): 385–397.

r21_:Layout 1 2010-07-12 12:20 Strona 336

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 337

22

Tomasz Szaporów, Marcin Kieres

Rehabilitacja i zaopatrzenie ortopedyczne pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Rehabilitation and orthopaedic supplies patients with multiple myeloma

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 338

Streszczenie

Rehabilitacja i zaopatrzenie ortopedyczne pacjentów ze szpiczakiem mnogim polegają na dobraniu odpowiedniego programu rehabilitacji i zaopatrzenia ortopedycznego. Uświadomienie konieczności rehabilitacji na każdym etapie choroby pozwala utrzymać ogólną sprawność i wydolność. Należy pamiętać, iż oprócz farmakologii i chemioterapii konieczne jest stosowanie diety i psychoterapii. Informacje w rozdziale o zakresie rehabilitacji i sprzętu medycznego to efekt indywidualnych doświadczeń autorów, wynikających z pracy z pacjentami. Brak informacji w literaturze specjalistycznej wymusił przygotowanie własnego programu.

Słowa kluczowe: kinezyterapia, rehabilitacja, ćwiczenia, fizykoterapia, masaż, zaopatrzenie rehabilitacyjne.

Abstract

This chapter concerns the issue of choosing a right rehabilitation programme and orthopaedic equipment. Being aware of the necessity of rehabilitation at each stage of the disease helps to maintain general fitness and endurance. It is important that the pharmacological treatment and chemotherapy is combined with an appropriate diet and psychotherapy. Information on rehabilitation and medical equipment in this chapter is based on the authors' individual experience of working with the patients – the lack of information in the relevant specialist literature impeled them to develope their own programme.

Key words: kinesitherapy, rehabilitation, exercises, physiotherapy, massage, supplies orthopaedic.

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 339

KINEZYTERAPIA

Leczenie szpiczaka to działanie kompleksowe. Oprócz farmakoterapii i chemioterapii konieczne jest stosowanie odpowiedniej diety, psychoterapii oraz specjalistycznej rehabilitacji medycznej.

Leczenie rehabilitacyjne uzależnione jest od etapu, na jakim zostanie rozpoznana choroba. Pacjenta ocenia się klinicznie, a także biorąc pod uwagę jego możliwości i umiejętności. Istotne jest współdziałanie zespołu specjalistów.

Opinia specjalistyczna stanowi podstawę do nakreślenia odpowiedniego programu rehabilitacyjnego. Rehabilitacja w większości przypadków uzależniona jest od dalszego rokowania oraz postępu choroby. Podczas rehabilitacji należy obserwować pacjenta, zwracając uwagę na ogólną sprawność i wydolność. W sytuacji kiedy zaobserwujemy niekorzystne zmiany, konieczna jest natychmiastowa konsultacja zespołu i korekta postępowania.

Pacjent ma określony zakres ćwiczeń, które powinien wykonywać codziennie w domu przez mniej więcej 20 min. Po okresie 2–3 tygodni powinna nastąpić konsultacja u rehabilitanta, podczas której dokonuje się oceny poprawności ćwiczeń oraz modyfikuje się program. Ćwiczenia powinny być dobierane w taki sposób, aby nie przekroczyły dozwolonego czasu.

Zakres ćwiczeń obejmuje: spacer, basen, jogę, ćwiczenia rozciągające (*stretching*). Pacjent w ośrodku po indywidualnej ocenie powinien uczestniczyć w rehabilitacji prowadzonej w grupie. Ćwiczenia powinny być wykonywane w pozycjach niskich, a u osób ze znaczną osteoporozą i osteolizą – w odciążeniu. Do programu rehabilitacyjnego powinno się wprowadzić elementy dodatkowe w postaci piłek, woreczków, szarf, obręczy. Sprawia to, że ćwiczenia są ciekawsze dla pacjenta. Możemy stosować rowerek rehabilitacyjny, orbitrek.

Obciążenie dobieramy w zależności od stanu klinicznego osoby. Dodatkowo dla poprawy równowagi oraz jako profilaktykę przed ewentualnym upadkiem wykonujemy z pacjentami ćwiczenia równoważne i propriocepcji. Stosuje się w tym celu materace, piłki, ławeczki rehabilitacyjne. Do ćwiczeń lub oceny poziomu równowagi pacjenta można korzystać z platformy balansowej (ryc. 22.1).

Należy pamiętać o stworzeniu pacjentowi komfortu i poczucia bezpieczeństwa. W przypadku ćwiczeń równoważnych konieczna jest asekuracja. Podczas spacerów wykonywanych codziennie powinno się stosować kijki (*nordic walking*) (ryc. 21.2).

Pacjenci mogą spacerować w grupie – najlepiej pod okiem instruktora, który dobierze trasę i stopień natężenia wysiłku. Pacjentowi zaleca się stosowanie podczas zakupów plecaków lub toreb na kółkach pozwalających zmniejszyć obciążenie organizmu.

Maksymalne obciążenie nie powinno przekraczać 3 kg.

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 340



Ryc. 22.1. Platforma balansowa



Ryc. 22.2. Spacer z kijkami *nordic walking*

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 341

FIZYKOTERAPIA

W przypadku okresowych i przewlekłych zespołów bólowych stosuje się miejscowo prądy Tens, Traüberta, jontoforezę, ultradźwięki, diadynamik, laser. W przypadku złamań do przyspieszenia leczenia stosuje się pole magnetyczne (pomimo unieruchomienia gipsowego).

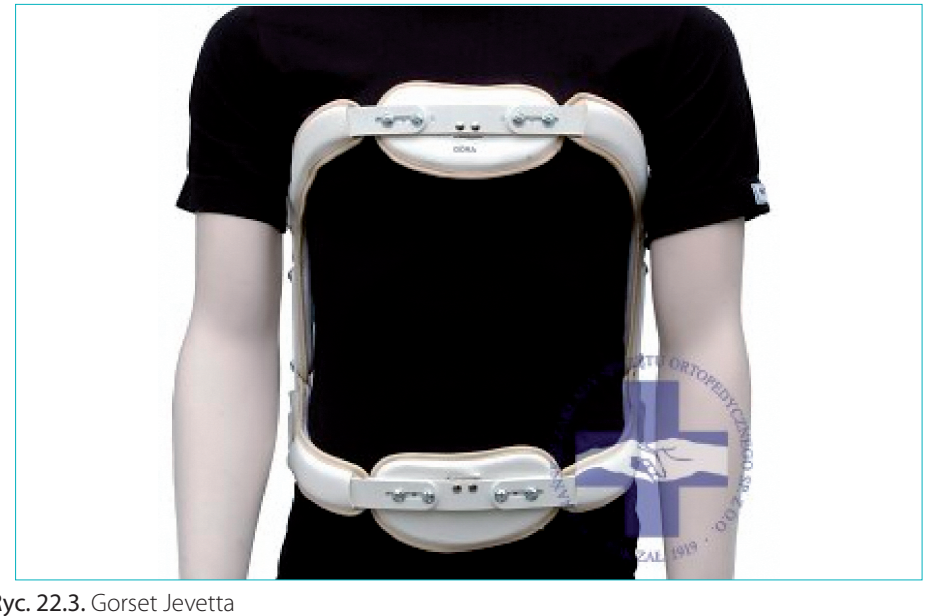
MASAŻ

W celu poprawy stanu klinicznego, zmniejszenia napięcia mięśniowego, poprawy krążenia żylnego i limfatycznego można przeprowadzić delikatny masaż relaksacyjny.

ZAOPATRZENIE REHABILITACYJNE

W dużej mierze zależne jest ono od stanu klinicznego pacjenta. Biorąc pod uwagę fakt, że w następstwie typowej dla szpiczaka osteolizy często dochodzi do patologicznych złamań w obrębie kręgosłupa, do odciążenia złamanego odcinka kręgosłupa stosuje się gorsety Jevetta (ryc. 22.3).

W przypadku dużej osteoporozy oraz podeszłego wieku do ochrony stosuje się gorsety ortopedyczne odciążające odcinek lędźwiowy i piersiowy kręgosłupa. Należy pa-



Ryc. 22.3. Gorset Jevetta

r22_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 342

miętać, że maksymalny czas stosowania gorsetów podczas dnia to 3 godziny. Powinno się go zatem stosować w niekorzystnych warunkach, najczęściej podczas prac domowych, sprzątania, wizyty w sklepie itp.

W przypadku złamań dalszej nasady kości promieniowej tylko w pierwszej fazie powinno się stosować gips, a później unieruchomienie w postaci orfizipu (ryc. 22.4).

Taka forma unieruchomienia pozwala na miejscową higienę oraz prowadzenie terapii. W ostatniej fazie leczenia stosuje się ortezy stawu nadgarstkowego (ryc. 22.5).

W sytuacji problemów z równowagą stosuje się kule lub parę kul łokciowych, ewentualnie balkoniki rehabilitacyjne pozwalające zachować odpowiednią postawę podczas przemieszczania się pacjenta.



Ryc. 22.4. Orteza termoplastyczna



Ryc. 22.5. Orteza stawu nadgarstkowego

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 343

23

Iwona Chmielarczyk-Koszykowska

Leczenie paliatywne i przeciwbólowe w szpiczaku mnogim

Palliative and analgetic treatment of myeloma multiplex

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 344

Streszczenie

Leczenie paliatywne obejmuje pacjentów nieuleczalnie chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia przyczynowego. Dotyczy ono najczęściej ostatnich trzech miesięcy życia chorego. Zadaniem tego leczenia jest poprawa jakości życia i utrzymanie optymalnej aktywności pacjenta mimo postępu choroby. Zadaniem opieki paliatywnej jest również wspieranie rodziny (bliskich) chorego i postępowanie psychoonkologiczne wobec niej, co ma pozwolić choremu na łatwiejsze przebrnięcie przez okres terminalny i złagodzenie śmierci, a w okresie żałoby – danie wsparcia bliskim zmarłego. Postępowanie paliatywne wymaga poważnych wyborów etycznych i prawnych. Dotyczą one ortotanazji, zaniechania uporczywej terapii i zasady podwójnego skutku dla odróżnienia takiego postępowania od niewskazanej do stosowania i obciążonej odpowiedzialnością karną eutanazji, kryptoeutanazji czy wspomaganego samobójstwa. Dodatkowy problem stanowi fakt, że lekarz podlega wzajemnie wykluczającym się zasadom etyki lekarskiej oraz zasadzie podziału środków i świadczeń, będącej nadrzędną względem indywidualnego dobra chorego i do której stosowania zobowiązuje go status urzędnika państwowego.

Słowa kluczowe: leczenie paliatywne, szpiczak mnogi, ortotanazja, zaniechanie uporczywej terapii, opioidy.

Abstract

Palliative treatment concerns terminal patients when causal treatment appeared ineffective. In case of patient suffering from multiple myeloma usually it would be an elderly man in the last 3 months of life. The aim of palliative treatment is an amelioration of quality of the patient's life, maintenance of his optimal activity despite the disease advancement. Very important for this kind of approach is also psycho-oncological treatment for the patient's family and friends. Such therapy helps the patient to outlast the terminal period and appeases the fear of death. During mourning psycho-oncological care gives reassurance for relatives of the deceased. Palliative treatment requires serious ethical and legal choices. They are connected with often inextricable application of: orthothanasia, passive euthanasia (abandonment of a persisting or based on doctrine of double effect treatment). They must be discriminate from illegal and forbidden practices: euthanasia, cryptoeuthanasia or assisted suicide. Additional problem is a fact, that medical practitioner must follow exclusive rules: Code of Medical Ethics and at the same time the rule of means and benefits allocation. Physician considering individual patient welfare, must remember, that for the public servant, the economical regulations are dominant.

Key words: palliative treatment (care), multiple myeloma (myeloma multiplex), orthothanasia, passive euthanasia, opioids.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 345

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna (70 lat) z ponaddziesięcioletnim wywiadem szpiczaka mnogiego po zakończonym (z uwagi na kolejna progresję i oporność nowotworu) przed 6 miesiącami intensywnym leczeniu hematologicznym. Trwający kilka miesięcy okres preterminalny (gdy zaprzestano już leczenia przyczynowego) chory przebył bez większych dolegliwości i we względnej sprawności psychomotoryczno-społecznej. Został przyjęty na oddział paliatywny z powodu narastających kostnych dolegliwości bólowych, w tym bólów przebijających, ponadto duszności, biegunki, nudności, gorączki oraz pogarszającego się stanu ogólnego zmuszającego pacjenta do przebywania w łóżku przeważającą część czasu. Równoczesne pogorszenie kontaktu z chorym polegało na podsypianiu przez niego z okresami pobudzenia psychomotorycznego. Powyższe dolegliwości – po wykluczeniu odwracalnej przyczyny – upoważniły do rozpoznania okresu terminalnego choroby, w którym dochodzi do widocznego nieodwracalnego pogorszenia sprawności chorego.

Badaniem przedmiotowym potwierdzono IV stopień sprawności w skali WHO, cechy kacheksji, astenii, bladość powłok, odleżynę III stopnia w okolicy krzyżowej, umiarkowaną tachykardię, tachy- i hypopnoe. Osłuchowo nad polami płucnymi – trzeszczenia przypodstawne oraz stłumienie wypuku i ściszenie szmerów oddechowych w dolnych partiach płuc. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej – cechy wodobrzusza i wzdęcie z zachowaną leniwą perystaltyką jelitową. W badaniu *per rectum* – obecność kamieni kałowych wypełniających bańkę odbytnicy (efekt długotrwałych zaparć). Ból i przymusowe ustawienie kończyny dolnej prawej w rotacji zewnętrznej, bolesność palpacyjna czaszki, żeber, miednicy i kręgosłupa: VAS 5 (skala wizualno-analogowa bólu) mimo stosowania morfiny o przedłużonym działaniu – cechy przeczulicy skóry. Ślad ciastowatych obrzęków w tkance podskórnej dolnych i dystalnych partii ciała (okolica lędźwiowa, ręce, stopy), podsychanie śluzówek jamy ustnej. Chory w obniżonym nastroju, zorientowany autopsychicznie i allopsychicznie, podczas rozmowy wypowiadający treści urojeniowe.

W badaniach dodatkowych i dokumentacji własnej chorego potwierdzono obecność mnogich ognisk osteolitycznych w szkielecie całego ciała, złamanie patologiczne trzonu kości udowej prawej, obecność niewielkiej ilości płynu w obu jamach opłucnowych, jamie otrzewnowej, hipoalbuminemię, hiperbilirubinemię, cechy niedokrwistości, małopłytkowości, niewydolności nerek, hiperkaliemię, hiperkalcemię, wysoki poziom D-dimerów, podwyższony (nienarastający w kolejnych kontrolach) poziom CK-MB przy prawidłowej troponinie sercowej i tachykardii (100/min) oraz niespecyficznych zmianach w zapisie EKG, w posiewie moczu – *E. coli*, CTK (ciśnienie tętnicze krwi) – znormalizowane. Po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej wykluczono leczenie operacyjne z uwagi na zbyt duże ryzyko okołooperacyjne. Złamaną kończynę zaopatrzono zdejmowalnym butem derotacyjnym, kontrolując ukrwienie i unerwienie kończyny. Na czas zmiany pozycji chory był zabezpieczany elastycznym stabilizatorem lędźwiowym. Zmieniono opioid na fentanyl przezskórny działający korzystniej od morfiny w niewydolności nerek. Bóle przebijające zniwelowano tabletkami dopoliczkowymi

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 346

fentanylu (Effentora), stosując dawki dodatkowe opioidu przed toaletą. Włączono antybiotyk celowany (chinolon), krótkotrwale (do momentu ustąpienia duszności) Clexane 0,6 ml podskórnie, Dexaven 8 mg dożylnie, Furosemid 2 × 1 amp. dożylnie przy podaży 500 ml płynów bezpotasowych dożylnie i zwiększonym (stosownie do chęci chorego) nawadnianiu doustnym, uzyskując zmniejszenie duszności, poprawę osłuchową płuc, zmniejszenie obrzęków obwodowych, znormalizowanie akcji serca i ustąpienie tachykardii. Po włączeniu haloperidolu oraz czterodniowego wlewu dożylnego 20% mannitolu halucynacje ustąpiły – przy zachowanym rytmie dobowym snu, umiarkowanej sedacji. Po nawodnieniu zastosowano powolny wlew dożylny pamidronianu disodowego w dawce 60 mg. Chorego zacewnikowano, opracowano chirurgicznie odleżynę, usuwając zmiany martwicze i zaopatrując plastrem przeciwodleżynowym wymienianym dwa razy w tygodniu. Ostatecznie chorego zaopatrzono optymalnie analgetycznie (ból podstawowy VAS-1, ból incydentalny sporadycznie).

Mimo krytycznych wartości morfologii z uwagi na adaptację chorego do jej niskich parametrów i ryzyko nerkowych powikłań poprzetoczeniowych zrezygnowano z przetaczania preparatów krwiopochodnych. Po kilku dniach stosowania steroidów wzrosły wartości płytek i leukocytów bez pogłębiania się anemii. Wodnistą biegunkę wynikającą z zaparcia (treść wodnista przelewa się nad kamieniami kałowymi tapetującymi odbytnicę) zlikwidowano wlewkami rozmiękczającymi stolec (dokusan sodu), a następnie enemą z fosforanami pobudzającą perystaltykę. Do leczenia dołączono laktulozę 3 × dz. 20 ml.

Po uzyskaniu względnej stabilizacji stanu chorego i zakończeniu podawania antybiotyku wycofano się z podaży dożylnej leków na rzecz odpowiedników doustnych w mniejszych dawkach – z naciskiem na likwidowanie polipragmazji. Kontynuowano rehabilitację przyłóżkową, o znaczeniu przeciwodleżynowym, zmniejszającym zaleganie w drzewie oskrzelowym oraz usprawniającym, stabilizując złamaną kończynę i kręgosłup. Po 2 miesiącach względnej stabilizacji nastąpił okres przedagonalny i agonalny pacjenta, trwający 5 dni i objawiający się pogłębianiem niewydolności narządów życiowo ważnych. Okres ten poprzedzony był narastającymi objawami mocznicy, żółtaczki, porażeniem kończyn dolnych i niedowładem kończyn górnych, podsypianiem. Z uwagi na coraz większe trudności z dostępem żylnym, przy braku korzystnych przesłanek rokowniczych wynikających z eskalacji leczenia, zaniechano uporczywej terapii, utrzymując opioid w postaci przezskórnej buprenorfiny stosowanej co 72 godz. oraz nawilżanie śluzówek. Córka, towarzysząca choremu w tym czasie, w obawie przed cierpieniem ojca domagała się zwiększenia dawek opioidu ponad wartości wystarczające do analgosedacji, co spełniałoby kryteria morderstwa (kryptoeutanazji). Została objęta opieką psychologiczną, w której następstwie wyciszyła się. Na jej prośbę do chorego będącego bez kontaktu logicznego z otoczeniem wezwano księdza. Moment śmierci pacjenta został przez nią przyjęty spokojnie.

CHARAKTERYSTYKA LECZENIA PALIATYWNEGO

Leczenie paliatywne obejmuje pacjentów nieuleczalnie chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia przyczynowego. Nastawione jest na leczenie objawowe (łagodzenie dolegliwości), nie obejmuje przedłużania życia, np. leczenia paliatywnego stosowa-

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 347

nego w onkologii. Zadaniem tego leczenia jest poprawa jakości życia i utrzymanie optymalnej aktywności pacjenta mimo postępu choroby. Polega na wszechstronnym działaniu interdyscyplinarnym mającym na celu zaspokojenie potrzeb somatycznych, psychospołecznych i duchowych człowieka [Grądalski 2008]. Zadaniem opieki paliatywnej jest również wspieranie rodziny (bliskich) chorego i postępowanie psychoonkologiczne wobec niej, co ma pozwolić choremu na łatwiejsze przebrnięcie przez okres terminalny i złagodzenie śmierci, a w okresie żałoby – wsparcie bliskich zmarłego.

Leczenie objawowe dotyczy:

- objawów wywołanych bezpośrednio przez chorobę terminalną, np. niedrożności przewodu pokarmowego z powodu guza nowotworowego,
- objawów wywołanych pośrednio przez chorobę terminalną, np. odleżyn spowodowanych wyniszczeniem,
- objawów wywołanych przez stosowane leczenie, np. działań ubocznych cytostatyków,
- objawów wywołanych przez schorzenia współistniejące, np. stopę cukrzycową u chorego z terminalnym nowotworem.

Metody leczenia objawowego:

- niefarmakologiczne (znaczenie wsparcia i pomocy psychospołecznej – „problem wypowiedziany to problem o połowę mniejszy"),
- farmakologiczne: preferowane leczenie doustne, likwidacja polipragmazji, wczesne stosowanie opioidów zgodnie z drabiną WHO,
- inne zabiegi „protezujące konieczne czynności życiowe" (gastrostomie, jejunostomie, kolonostomie, nefrostomie, cystostomie, tracheostomie), nawadnianie drogą wchłaniania ze śluzówek jamy ustnej, dożylną, podskórną, doodbytniczą,
- właściwa pielęgnacja,
- profilaktyka (np. przeciwodleżynowa, przeciwgrzybicza),
- sztuczne odżywianie – ograniczone wskazania do odżywiania dojelitowego.

Odżywianie dożylne poza wyjątkowymi sytuacjami (np. niedrożność przełyku u silnego chorego rokującego dłuższe przeżycie przy niemożności założenia przezskórnej endoskopowej gastrostomii, PEG) jest przeciwwskazane u chorych terminalnych.

Postępowanie paliatywne wymaga poważnych wyborów etycznych i prawnych – tym trudniejszych, że w dużej części jednoznacznie niezdefiniowanych. Dotyczą one koniecznych do stosowania: ortotanazji, zaniechania uporczywej terapii i zasady podwójnego skutku oraz obciążonych odpowiedzialnością karną, mogących się wydarzyć w zespołach niedoświadczonych lub wypalonych: eutanazji, kryptoeutanazji, wspomaganego samobójstwa.

Eutanazja jest zabiciem człowieka na jego żądanie i pod wpływem współczucia (zagrożenie karą pozbawienia wolności od 3 miesięcy do 5 lat, art. 150 k.k.).

Wspomagane samobójstwo jest namową lub pomocą doprowadzającą człowieka do targnięcia się na własne życie (zagrożenie karą pozbawienia wolności od 3 miesięcy do 5 lat, art. 151 k.k.).

Kryptoeutanazja (morderstwo): zabicie człowieka bez jego wiedzy i woli, z powołaniem się na dobro chorego lub jego bliskich.

Ortotanazja polega na zaniechaniu działań w kierunku sztucznego podtrzymywania życia, podejmowania i prowadzenia reanimacji lub uporczywej terapii i stosowania środ-

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 348

ków nadzwyczajnych w okresie umierania. Przyzwolenie na ortotanazję – art. 32 Kodeksu Etyki Lekarskiej [Walden-Gałuszko 2004].

Zasada podwójnego skutku (dopuszczalna etycznie i prawnie) obejmuje działania zmierzające do złagodzenia uciążliwego dla chorego objawu pomimo istnienia ryzyka skrócenia życia w wyniku takiego postępowania [Walden-Gałuszko 2004].

Dodatkowy problem stanowi fakt, że lekarz podlega zasadom etyki lekarskiej, ale zarazem jest urzędnikiem państwowym zobowiązanym do nadrzędnego względem indywidualnego dobra chorego podziału środków i świadczeń.

CHARAKTERYSTYKA BÓLU

Mimo że leczenie przeciwbólowe zostało uznane za priorytet medyczny przez WHO w 1986 roku, a stopień zaangażowania w walkę z bólem oraz skuteczność tej walki ma być miarą cywilizacyjnego postępu nauk medycznych [Brennan 2007], nadal nie jest ono prawidłowo stosowane u większości pacjentów z chorobą nowotworową [Kirou-Mauro 2009]. Eliminacja bólu ma największe znaczenie przez wpływ na jakość życia pacjenta preterminalnego i terminalnego z chorobą nowotworową. Na podstawie analizy literatury naukowej z ostatnich 20 lat wykazano, że w Europie 63% chorych z chorobą nowotworową jest niedostatecznie leczonych przeciwbólowo (25% USA, 63% Europa, 78% Azja) [Deandrea 1991], 80% pacjentów z dolegliwościami bólowymi nie otrzymuje analgetyków w trakcie radioterapii [Simone 2008], a w Polsce zużycie leków opioidowych jest kilkakrotnie mniejsze niż w większości krajów Europy Zachodniej [Jarosz 2009]. Biorąc pod uwagę fakt, że na chorobę nowotworową choruje 1% populacji, na świecie rozpoznaje się ją u ponad 10 mln ludzi rocznie, 90 tys. osób każdego roku umiera w Polsce z powodu nowotworu – liczba osób wymagających leczenia przeciwbólowego jest ogromna [Zatoński i wsp. 2007].

Nocycepcja (powstawanie odczucia bólowego) obejmuje kolejne procesy fizjologiczne, w obrębie których może dochodzić do wzmacniania lub wygaszania bodźca bólowego [Wordliczek 2004]:

- transdukcja (przetwarzanie): zmiana energii działającego bodźca (mechaniczny, chemiczny, termiczny) na impuls elektryczny w obrębie pierwotnych zakończeń nerwowych (nocyceptorach I neuronu drogi bólowej),
- transmisja: przewodzenie impulsu z miejsca powstawania do miejsca percepcji (pierwotne neurony aferentne – droga rdzeniowo-wzgórzowa – droga wzgórzowo-korowa),
- modulacja: opracowywanie impulsu bólowego na drodze przewodzenia,
- percepcja: końcowe subiektywne doznanie postrzegane jako ból.

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczącego bólu w nowotworach złośliwych w Polsce modernizowane są nieprzerwanie od 1989 roku. Początkowo były to zalecenia Centrum Onkologii w Warszawie, później Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (1999), Polskiej Unii Onkologii (2003, 2007, 2009) [Jarosz 2009]. Odnoszą się one do zaleceń drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 1986). Leczenie zgodne z drabiną analgetyczną wykazuje skuteczność przeciwbólową u 80–90% chorych [Jarosz 2009].

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 349

Rozpoznanie bólu musi uwzględniać:
- jego natężenie wyrażone pomiarem w skali bólu, np. VRS – skala słowna, VAS – wzrokowo/analogowa,
- etiologię (ból spowodowany nowotworem, leczeniem przeciwnowotworowym lub współistniejący),
- rozpoznanie patofizjologiczne dla odróżnienia bólów receptorowych od neuropatycznych (niereceptorowych, deaferentacyjnych) wymagających innego sposobu postępowania.

Bóle receptorowe (nocyceptywne) wynikają z drażnienia zakończeń nerwowych przez bodziec uszkadzający. Dzielą się na somatyczne (zlokalizowane, łatwe do opisania), kostne (bolesność samoistna lub uciskowa nasilająca się nocą i przy ruchach) i trzewne (rozlane, głębokie, z możliwym nakładaniem się dolegliwości kolkowych, nudności, potów). W bólach nocyceptywnych kostnych stosuje się leczenie przeciwbólowe według drabiny analgetycznej, bisfosfoniany, unieruchomienie, radioterapię. W bólach trzewnych – leczenie według drabiny analgetycznej, spazmolityki, neurolizy splotu trzewnego, podbrzusznego górnego i ewentualnie chemioterapię paliatywną.

Bóle neuropatyczne wynikają z uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego. Początkowo są zlokalizowane w obszarze zaburzonego czucia skórnego (przeczulicy lub niedoczulicy – hipoestezji). Mają charakter stały z nakładającymi się napadami kłucia, palenia. Należy do nich alodynia – ból pod wpływem bodźca niebólowego. Leczenie bólu neuropatycznego obejmuje duże dawki opioidów, glikokortykosteroidy (GKS), leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe, znieczulające miejscowo, ketaminę, leki dokanałowe, TENS (przezskórna elektrostymulacja nerwów). Ból neuropatyczny zależny od układu współczulnego charakteryzuje się wzmożoną aktywnością układu współczulnego w odpowiedzi na uszkodzenie, co przejawia się zaburzeniami ocieplenia, pocenia czy zmianami troficznymi skóry. W leczeniu bólu neuropatycznego podtrzymywanego współczulnie zastosowanie mają neurolizy i blokady układu współczulnego oraz pozostałe leki stosowane w bólach neuropatycznych. Ok. 36% pacjentów z chorobą nowotworową rozwija ból neuropatyczny, 31% – ból mieszany. Większość bólów neuropatycznych może być skutecznie leczona [Grond 1999]. Stan psychiczny ma wpływ na odczuwanie bólu [Kazalska 2005].

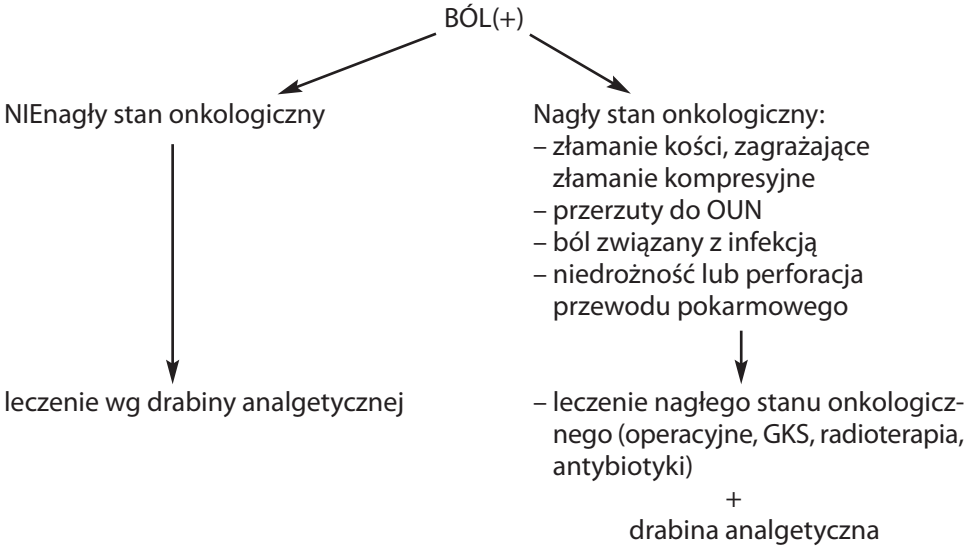
Ból przebijający dotyczy 50–90% chorych nowotworowych leczonych opioidami i wymaga dodatkowej dawki morfiny o bezpośrednim uwalnianiu (1/6 dawki dobowej podstawowego opioidu), a najlepiej, z uwagi na szybki początek działania – kilka minut, tabletek podpoliczkowych fentanylu wchłanianych ze śluzówek jamy ustnej [Jarosz 2009, Krzakowski 2009]. Charakteryzuje się znacznym nasileniem, napadowością, szybkim narastaniem (kilka minut), krótkim czasem trwania. Występuje niezależnie od prawidłowo leczonego bólu podstawowego [Hanks 2004, Hilgier 2001]. Odmianą bólu przebijającego jest ból incydentalny występujący przy wykonywaniu określonych czynności (zabiegi pielęgnacyjne, kaszel, defekacja). Wymaga stosowania ratunkowych dawek leku przed czynnością prowokującą ból. Ból końca dawki powtarza się regularnie przed kolejną dawką analgetyku. Wymaga zwiększenia dawki opioidu o 25–50%.

Wyróżnia się również ból totalny spowodowany nałożeniem czynników somatycznych, lęku, depresji i gniewu. Kauzalgię charakteryzuje utrzymujący się piekący ból i alodynia wskutek urazowego uszkodzenia nerwu. Hiperestezja to przeczulica dotykowa, hiperalgezja – przeczulica bólowa. Wyróżnia się też ból ostry, przewlekły i przewlekły z zaostrzeniami.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 350

LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Algorytm postępowania w bólu nowotworowym (na podstawie zaleceń NCCN):



W przypadku procedur związanych z bólem, takich jak kaniulacja tętnicy, centralny dostęp żylny, biopsje, zmiana pozycji/transport pacjentów ze złamaniami, stosuje się anestetyki miejscowe, leki sedatywne/przeciwbólowe/znieczulenie ogólne, metody niefarmakologiczne (fizykalne, terapia poznawcza), metody interwencyjne (blokady nerwów, analgezja dokanałowa, przezskórna wertebro/kifoplastyka, neuroablacja, neurostymulacja).

Trójstopniowa drabina analgetyczna obejmuje:

I. analgetyki nieopioidowe (paracetamol, NLPZ, metamizol) + leki adjuwantowe (leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, GKS, bisfosfoniany, kalcytonina),
II. słabe opioidy + leki adjuwantowe,
III. silne opioidy + nieopioidowe analgetyki + leki adjuwantowe.

O przejściu na wyższy stopień drabiny analgetycznej decyduje brak skuteczności leczenia niższego szczebla. Leki analgetyczne dobiera się odpowiednio do nasilenia bólu zgodnie z drabiną analgetyczną, a leki uzupełniające według szczegółowego rozpoznania (etiologia, patomechanizm). Wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology) opisują kolejne stopnie drabiny analgetycznej jako stopień nasilenia bólu: ból słaby (VAS 1-3) – analgetyki I stopnia; umiarkowany (VAS 4-6) – analgetyki II stopnia; silny (VAS 7-10) – analgetyki III stopnia [Jost 2008, *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2007]. Na każdym szczeblu drabiny analgetycznej należy uwzględnić stosowanie leków łagodzących objawy niepożądane. Próbę odstąpienia od drabiny WHO stanowi nowy standard leczenia bólu – CPG (*Clinical Practice Guidelines*), w którym odstąpiono od graficznego ujęcia drabiny analgetycznej na rzecz algorytmu postępowania (*Guideline for the Management of Cancer Pain in Adult and Children*) [Miaskowski 2005]. Algo-

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 351

rytm leczenia uwzględnia wiek chorego, natężenie bólu, miejsce leczenia jako elementy warunkujące wybór metody terapii, a leczenie zależne jest od natężenia bólu i zmierza do jak najszybszego zredukowania tego natężenia do wartości co najwyżej 0–40 w skali VAS. Wiąże się to najczęściej z pominięciem II stopnia drabiny („winda analgetyczna") w przypadku bólów nasilających się w krótkim czasie, np. w złamaniach kompresyjnych kręgów, kolkach, niedrożności jelit czy w bólach o mniejszej wrażliwości na leczenie, jak pleksopatia ramienna.

Leki adjuwantowe (koanalgetyki) są to leki, które pierwotnie nie są zarejestrowane jako przeciwbólowe, ale w pewnych rodzajach bólów wykazują własną aktywność analgetyczną lub nasilają działanie typowych analgetyków. Pośród leków przeciwdrgawkowych są to głównie karbamazepina (Amizepin: 200–800 mg/dz.), kwas walproinowy (3 × 200 mg lub 500 mg na noc) oraz leki przeciwpadaczkowe nowej generacji – gabapentyna (300–2400 mg/dz.), pregabalina (do 150 mg/dz.). Należy pamiętać o stopniowym odstawianiu leków przeciwdrgawkowych (miesiące; w przypadku leków nowej generacji około 1–2 tygodni). Spośród leków przeciwdepresyjnych stosuje się amitryptylinę (25–75 mg/dz.), wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (np. wenlafaksynę) – skuteczniejsze niż wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, ale mniej skuteczne niż trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (stosować przy przeciwwskazaniach do amitryptyliny). Najczęściej stosowany glikokortykosteroid w leczeniu przeciwbólowym to deksametazon (4–12 i więcej mg dziennie). Inne stosowane koanalgetyki to antagoniści receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego): ketamina (0,2–1,5 mg/kg/h *i.v.* lub *s.c.*), dekstrometorfan oraz leki znieczulające miejscowo i przeciwarytmiczne (lidokaina we wlewach dożylnych, plastrach), baklofen, kalcytonina.

Kluczową rolę w leczeniu bólu odgrywają opioidy. Najnowsze zalecenia wskazują na coraz mniejsze znaczenie podziału leków opioidowych. Niskie dawki silnych opioidów (stosowane w bólach umiarkowanych i silnych) są równie bezpieczne jak słabe opioidy (stosowane w bólach słabych i umiarkowanych), a zazwyczaj wykazują mniejsze działania uboczne [Vielvoye-Kerkmeer 2002, Jarosz 2008]. Wytyczne ośrodków onkologicznych w USA (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) podają następującą listę leków niezalecanych: propoksyfen, petydyna (meperydyna), buprenorfina, pentazocyna i inne częściowo agonistyczne lub agonistyczno-antagonistyczne opiody [NCCN 2007], jednak co najmniej w przypadku buprenorfiny wydaje się to kontrowersyjne. Wykazano brak istotnej różnicy w skuteczności leczenia przeciwbólowego między słabymi opioidami a NLPZ oraz kombinacji NLPZ ze słabym opioidem [Eisenberg 1994, Eisenberg 2005, Majkowicz 1998, NCCN 2008]. Warto wspomnieć o działaniu antyhiperalgetycznym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które poza typowym działaniem obwodowym wpływają na zmniejszenie pobudzenia komórek rdzenia. Łączenie czystych agonistów (petydyna, morfina, fentanyl, kodeina, metadon, oksykodon) z opioidami o działaniu mieszanym: agonistyczno-antagonistycznym (pentazocyna) nasila ryzyko objawów abstynencyjnych (niepokój, łzawienie, wyciek z nosa, bóle stawowe, wymioty, biegunka, wypieki na twarzy).

U pacjentów w podeszłym wieku, a taki reprezentuje większość chorych ze szpiczakiem mnogim, rekomenduje się stosowanie oksykodonu, hydromorfonu lub buprenorfiny. W przypadku buprenorfiny jest to związane z niską aktywnością jej metabolitów – w przeciwieństwie do morfiny, której metabolit uzyskiwany w wątrobie (morfino-6--glukuronian) wykazuje większą aktywność od leku macierzystego, a skumulowany w niewydolności nerek zwiększa działania uboczne leku, z depresją oddechową włącznie

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 352

[Osborne 1990, Kress 2005, Pergolizzi 2008]. Efekt przeciwbólowy leczenia związany jest z możliwością interakcji lekowych, których częstość wzrasta wraz z ilością przyjmowanych preparatów [NCCN 2007]. Przy zażywaniu pięciu leków ryzyko niekorzystnych interakcji sięga już 35% [Lazarou 1998]. Najbardziej istotne reakcje wynikają z modyfikacji aktywności enzymów cytochromu P450 biorącego udział w przemianach metabolicznych nawet 70% wszystkich stosowanych leków. Tymczasem morfina metabolizowana jest głównie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym, w związku z czym wpływ innych leków na przebieg jej metabolizmu i ostateczny efekt kliniczny jest mały; podobnie jest w przypadku buprenorfiny, niewpływającej istotnie na aktywność cytochromu P450 [Umehara 2002].

Do opioidów metabolizowanych przez izoenzym CYP 2D6 należą: kodeina, dihydrokodeina, tramadol i oksykodon. W przypadku braku tego enzymu mówi się o wolnych metabolizerach, w których kodeina i tramadol wywierają słabszy efekt przeciwbólowy w przeciwieństwie do metabolizerów szybkich (*ultra-fast metabolizers)*, w których występuje nadekspresja tego izoenzymu. Dopuszczalne jest łączenie dwóch opioidów w niższych dawkach dla uzyskania większego działania przeciwbólowego i zmniejszenia niepożądanego. Ból przewlekły (nowotworowy i nienowotworowy) u osób powyżej

Opioid	Niewydolność wątroby		Uwagi	Niewydolność nerek		Uwagi
	T ½	metabol./ surow.		T ½	metabol./ surow.	
MORFINA	↑	↓	M6G↓	↑	↑↑	↑ metabolitów morfiny→ ↑ objawów ubocznych
OKSYKODON	↑	↑		↑	↑	obniżony klirens oksykodonu i metabolitów
HYDROMORFON	?	?		↑	↑↑	opisano kumulację metabolitów
FENTANYL TD	↑	?		↑	↑	obniżony klirens nerkowy u osób starszych
BUPRENORFINA TD	↑	↓	niska aktywn. metabol.	=	=	nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian
METADON	↑	?		↑	↑	wyłącznie prace kazuistyczne

M6G: morfino-6-glukuronian (aktywny metabolit morfiny)
? – brak danych

Tab. 23.1. Wpływ upośledzonej czynności wątroby i nerek na właściwości farmakokinetyczne opioidów [na podstawie: Pergolizzi i wsp. 2008, Kotlińska-Lemieszek 2009]

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 353

75. roku życia dotyczy co najmniej 60% populacji [Fine 2004, Israel 2007]. Działanie leków limitowane jest wydolnością narządów wewnętrznych. Wpływ upośledzonej czynności wątroby i nerek na właściwości farmakokinetyczne opioidów obrazuje tab. 23.1.

Efekt leczenia opioidowego zależy od powinowactwa do receptorów opioidowych μ, κ, δ (MOR, KOR, DOR), oddziaływania na zstępujące układy serotoninergiczne i adrenergiczne hamowania bólu oraz receptory N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA). Silne opioidy dostępne w Polsce mają właściwości czystych agonistów receptorów opioidowych, niewykazujących efektu pułapowego polegającego na braku zwiększonego działania analgetycznego przy zwiększaniu dawki leku i występowania narastania objawów ubocznych, takich jak depresja oddechowa, nadmierna sedacja, zaparcia, skurcz zwieraczy, zatrzymanie moczu, nudności, wymioty, świąd. Wyjątkiem jest buprenorfina – częściowy agonista receptora μ i antagonista receptorów κ, δ, aczkolwiek podaje się, że w dawkach analgetycznych zachowuje się jak czysty agonista.

Należy rozróżnić pojęcie opioidów (naturalne pochodne opium oraz leki syntetyczne wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych) od opiatów (naturalne leki przeciwbólowe i środki narkotyczne otrzymywane z opium) i narkotyków (opioidy oraz inne leki i substancje prowadzące do uzależnienia psychicznego i fizycznego), będących pojęciem prawnym. Rozwój tolerancji na opioidy i/lub hiperalgezji oraz narastanie objawów ubocznych powstaje w mechanizmie zmiany konformacji receptora opioidowego z hamującego na pobudzający oraz z pobudzenia układu pronocyceptywnego (zmiany w układzie nerwowym) wynikającego m.in. ze zwiększenia dróg zstępujących nasilających ból. Przeciwdziałanie tym zjawiskom wymaga rotacji opioidów (zamiany na inny opioid), ultramałych dawek antagonistów opioidów, stosowania antagonistów NMDA (ketaminy), paracetamolu, klonidyny, surowicy przeciw dynorfinie A.

SILNE OPIOIDY

Poniżej omówiono silne opioidy dostępne (refundowane) w Polsce.

- Morfina: roztwory wodne, krople, tabletki o natychmiastowym lub zmodyfikowanym uwalnianiu, iniekcje, czopki doodbytnicze. Dodatkowe drogi podawania – zewnątrzoponowa, podpajęczynówkowa; modelowy opioid, z którym porównuje się właściwości farmakologiczne innych silnych opioidów. Główne narażenie na działania uboczne dotyczy osób z niewydolnością nerek, zwłaszcza odwodnionych, z uwagi na upośledzenie eliminacji metabolitów morfiny: M-6-G (metylo-6-glu-kuronian), który wykazuje działanie przeciwbólowe silniejsze od morfiny, i M-3-G (metylo-3--glukuronian), który ma właściwości neurotoksyczne oraz doprowadza – najprawdopodobniej w mechanizmie nieopioidowym – do mioklonii, halucynoz, hiperalgezji poopioidowej [Owen 1983]. Glukuroniany wykazują słabe przenikanie przez barierę krew–mózg. Główne miejsce metabolizmu morfiny stanowi wątroba. Złożony mechanizm działania morfiny w łagodzeniu duszności polega na działaniu ośrodkowym poprzez receptory opioidowe w mózgu (zmniejszenie percepcji korowej duszności, modulacja wrażliwości ośrodków oddechowych), wywoływaniu korzystnego efektu przeciwbólowego, działaniu rozszerzającym na naczynia żylne oraz osiąganiu efektu działania na receptory opioidowe w oskrzelach głównych i tchawicy, co przekłada się na hamowanie rozwoju zapalenia neurogennego, zmniejszenie pro-

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 354

dukcji śluzu i przekrwienia śluzówek. Znaczenie miejscowego stosowania morfiny związane jest z możliwością oddziaływania na nieaktywne wcześniej receptory bólowe we włóknach C, które ulegają sensytyzacji w tkankach zmienionych zapalnie i włączają się do przewodzenia bólu. Pobudzenie receptorów opioidowych hamuje transmisję bólu i zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów z zakończeń włókien C, co przekłada się na hamowanie rozwoju zapalenia neurogennego.

- Fentanyl: plastry przezskórne (co 72 godz.), tabletki podpoliczkowe (Effentora) stosowane doraźnie w bólach przebijających. Wykazuje wysoką lipofilność, co zapewnia szybkie przenikanie przez skórę, błonę śluzową, barierę krew–mózg. Jest silniejszy od morfiny. Powoduje mniejsze upośledzenie funkcji poznawczych, mniej sedacji i zaparć niż morfina. Może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Buprenorfina: tabletki podjęzykowe (dostępność biologiczna = 50%, przy omyłkowym połknięciu = 15% – z uwagi na intensywny metabolizm w wątrobie i znaczący efekt pierwszego przejścia), postacie dożylne i domięśniowe, plastry przezskórne (co 96 godz.). Może być stosowana w skojarzeniu z morfiną, fentanylem i hydromorfonem. Nie zaobserwowano kumulacji buprenorfiny ani jej metabolitów u chorych z niewydolnością nerek ani zmian właściwości farmakokinetycznych w wieku podeszłym [Filitz 2006, Hand 1990, Muhlberg 1999]. Metabolit buprenorfiny – norbuprenorfina – nie przechodzi przez barierę krew–mózg [Elkader 2005].
- Metadon: roztwór doustny; 0,6 mg/kg/dobę. Silny opioid syntetyczny złożony z izomeru R o silnym powinowactwie do receptora μ i silniejszym od morfiny do receptora δ oraz izomeru S hamującego wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w obrębie błony presynaptycznej, skąd przewaga efektu analgetycznego w bólach neuropatycznych. Oba izomery wykazują powinowactwo do receptorów NMDA. Stosowany jest też w bólach niedokrwiennych i zapalnych. Wykazuje długi okres półtrwania. Tylko 1% leku występuje we krwi (pozostały tworzy rodzaj rezerwuaru w tkankach, skąd bardzo długi czas eliminacji z organizmu) [Kotlińska-Lemieszek 2009]. Metabolizowany w wątrobie i ścianie jelita. Klirens metadonu nie ulega istotnym zmianom w podeszłym wieku lub w upośledzonej czynności nerek [Kreek 1980].
- Oksykodon: tabletki 5, 10, 20, 40, 80 mg. Według APS (American Pain Society) 30 mg morfiny doustnej odpowiada 20 mg oksykodonu [American Pain Society 1999], a przy stosowaniu dożylnym te same dawki mają działanie ekwipotencjalne [Silvasti 1998]. Metabolit oksykodonu, oksymorfon jest silnym analgetykiem. Przydatny u pacjentów, u których występują działania niepożądane po morfinie.
- Petydyna, pentazocyna: niestosowane w bólach nowotworowych z uwagi na toksyczny metabolit (norpetydyna).

Ekwiwalentne dawki opioidów przedstawiono w tab. 23.2.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 355

Agonista opioidowy	Dawka pozajelitowa	Dawka doustna	Czas działania [godz.]
kodeina	130 mg	200	3–4
fentanyl	100 mcg	—	1–3
metadon	10 mg	3–20 mg	4–8
morfina	10 mg	30 mg	3–4
oksykodon	—	15–20 mg	3–5
tramadol	—	50–100 mg	3–7

Tab. 23.2. Ekwiwalenty opioidów

SŁABE OPIOIDY

Słabe opioidy to:
- Tramadol: stosowany co 4–6 godz. 50–100 mg (do 400 mg/dobę), tabletki, tabletki SR, ampułki, krople; agonista receptorów opioidowych działający również na zstępujące drogi bólu poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego NA i 5HT. Objawy niepożądane: poty, wymioty, splątanie. Obniża próg drgawkowy.
- Kodeina (metylomorfina): co 4 godz. 30–60 mg (do 240 mg/dobę), tabletki; ok. 10% kodeiny ulega przemianie do morfiny, która ma działanie analgetyczne. U 10% rasy kaukaskiej brak enzymu przekształcającego kodeinę do morfiny. Bioaktywacja jest znacznie hamowana przez leki przeciwpsychotyczne (chloropromazynę, haloperidol, lewomepromazynę i tiorydazynę) oraz metoklopramid i amitryptylinę.
- Dihydrokodeina: co 12 godz. 60–120 mg (do 240 mg/dobę), tabletki o kontrolowanym uwalnianiu, silniejsze od kodeiny działanie przeciwbólowe, podobne dawkowanie.

Najczęstsze działania niepożądane i toksyczność leków opioidowych:
- senność i upośledzenie funkcji poznawczych, omamy lub stan majaczeniowy,
- skurcze kloniczne mięśni,
- zaparcia, nudności, wymioty,
- potliwość, świąd,
- depresja oddechowa.

W leczeniu przeciwbólowym chorych na nowotwory wykorzystuje się także inne metody stosowane w leczeniu bólów przewlekłych innego pochodzenia, jak blokady, neurolizy, termolezje splotów nerwowych, sympatektomie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe, podawanie środków znieczulenia miejscowego, opioidów i in., zewnątrzoponowe podanie kortykosteroidów, stymulacje, akupunkturę [Jarosz 2009, Krzakowski 2009]. Bóle incydentalne spowodowane przerzutami do kości wymagają

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 356

rozważenia radioterapii, stosowania radioizotopów, leczenia operacyjnego i zaopatrzenia ortopedycznego.

NAJCZĘSTSZE OBJAWY I SPOSOBY LECZENIA CHORYCH TERMINALNYCH

Poniżej omówiono najczęstsze objawy chorobowe wymagające leczenia objawowego i sposoby ich zwalczania u chorych terminalnych.

- Ból – postępowanie według drabiny analgetycznej z szerokim uwzględnieniem odstępstw.
- Duszność, kaszel – opioidy, benzodiazepiny. Wskazanie do tlenoterapii w opiece paliatywnej jest kontrowersyjne. Stosować, jeśli podaż tlenu powoduje złagodzenie objawów.
- Kacheksja (nasilone zaniki mięśni + spadek masy ciała > 10%/3 miesiące):
  - kortykosteroidy (deksametazon 8–12 mg dziennie, Encorton 3×5 mg dziennie, metylprednizolon 125 mg *i.v.*), progestageny (octan megestrolu), EPA – kwas eikozapentaenowy (wielonienasycony kwas tłuszczowy omega-3),
  - leki prokinetyczne,
  - NLPZ (indometacyna 250 mg) tylko w wyselekcjonowanych przypadkach, z uwagi na osłabienie funkcji nerek, typowe w szpiczaku.
- CADS (*cancer-associated dyspepsia syndrome*), dysfagia, nudności, wymioty, jadłowstręt:
  - Haloperidol *s.c.* (2,5–10 mg/dobę), Tisercin *s.c.* (3,12–12,5 mg/dobę),
  - Metoclopramid *s.c.* (30–90 mg/dobę), cizaprid (20–30 mg/dobę), buscolizyna (80––160 mg/dobę), domperydon (10–20 mg 4 ×/d),
  - Deksametazon (8–16 mg/dobę), cyklizyna (100–200mg/dobę),
  - Tropisteron (5–10 mg/dobę), oktreotyd (0,1–0,6 mg/dobę), ondasteron (8–24 mg w ciągu 24h *p.o.*, *i.v.* lub *s.c.)*,
  - Espumisan, fosforany doodbytnicze.
- Czkawka:
  - metody fizykalne medyczne (drażnienie zgłębnikiem tylnej ściany gardła, inhalacje z soli fizjologicznej, masaż podniebienia miękkiego),
  - metody fizykalne tradycyjne (szybkie połknięcie 2 łyżeczek cukru, 2 szklanek płynu, okłady z lodu na kark z odgięciem głowy do tyłu),
  - zmniejszenie rozdęcia żołądka (Espumisan, Maalox Plus, Metoklopramid),
  - zwiększenie prężności pCO_2 (oddychanie do papierowego worka),
  - leki rozluźniające mięśnie szkieletowe (Baklofen, Nifedypina, Midazolam),
  - ośrodkowe hamowanie czkawki (Haloperidol, Fenactil, karbamazepina).
- Astenia (CRF, *cancer related fatigue*) najczęściej współistnieje w zespole kacheksja––anoreksja–astenia.
- Lęk, depresja:
  - jasna informacja, rozmowa, wsparcie,
  - leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny,
  - Propranolol w razie pocenia, drżenia.
- Stan majaczeniowy, otępienie – neuroleptyki, pochodne benzodiazepiny, właściwa opieka.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 357

- Odleżyny – profilaktyka (częsta zmiana pozycji), uzupełnienie niedoborów pokarmowych, leczenie (środowisko wilgotne, ciepłe, usuwanie martwicy).
- Świąd:
  – leczenie nieswoiste (pielęgnacja i natłuszczanie skóry, anastetyki), chemioterapeutyki (maść Viosept), antyhistaminiki (Fenistil, Diphergan), leki przeciwdepresyjne (doksepina, amitryptylina), anksjolityki (benzodiazepiny, hydroksyzyna),
  – leczecznie swoiste, np. cholestyramina (żółtaczka), kapsaicyna w świądzie zlokalizowanym, rotacja opioidu (zamiana na inny opioid).
- Zaburzenia krzepnięcia: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, heparyny niskocząsteczkowe); niedobór witaminy K – suplementacja; małopłytkowość najczęściej wynika z mielosupresji, obecności paraprotein wiążących się z białkami układu krzepnięcia, zmniejsza się po włączeniu steroidów;
  – krwawienia: koagulacja krwawiących naczyń, tamponady, leki uspokajające, Exacyl, Cyclonamina, płukanie zimnymi płynami pęcherza moczowego, płukanie żołądka, steroidy w krwiopluciu (intubacja, bronchoskopia czy embolizacja tętnicy oskrzelowej nie mają zastosowania w opiece paliatywnej),
  – staramy się nie przetaczać preparatów krwiopochodnych, by nie przedłużać procesu umierania.
- Problemy związane z jamą ustną (leczenie zapaleń), kserostomia (żucie kostek lodu, kawałków ananasa, pilokarpina); ślinotok: płukanie roztworem skopolaminy, butylobromek hioscyny (Buscolysin) – *s.c.*, *p.o.*: hydrobromek hioscyny – plaster, amitryptylina.
- Objawy z układu moczowego – częsta konieczność cewnikowania na stałe; zwalczać infekcje dróg moczowych, płukać pęcherz jałowym płynem ogrzanym do 30˚C (sól fizjologiczna, 3% roztwór kwasu bornego; 0,02% roztworem chlorheksydyny), w krwiomoczu stosować cewniki trójdrożne, płukać zimną solą fizjologiczną; 0,01% roztworem azotanu srebra, likwidować obrzęk moszny i prącia (podwieszanie moszny, steroidy, diuretyki, antybiotyki).
- Biegunki:
  – leki adsorbujące (*Carbo medicinalis*, garbniki – *Tanninum albuminatum*, idalbina),
  – leki przeciwzapalne (ASA, mesalazyna),
  – leki opioidowe (kodeina, Loperamid, *Tinctura Opii*).
- Zaparcie:
  – ostre z upośledzeniem pasażu,
  – ostre bez upośledzenia pasażu:
    • zaparcia ostre są przeciwwskazaniem do stosowania środków przeczyszczających,
  – zaparcia przewlekłe:
    • przejawem zaparcia może być przewlekłe oddawanie luźnego stolca przelewającego się nad kamieniami kałowymi (*overflow diarrhoea*) → badać *per rectum*,
  – zaparcie wtórne: po opioidach, lekach przeczyszczających, moczopędnych, nasennych, przeciwparkinsonowskich, przeciwdepresyjnych, uspokajających, po solach bizmutu, solach żelaza, w hiperkalcemii, hipokaliemii.

  Leczenie:
  – pielęgnacja, podaż płynów, dieta,
  – farmakologiczne: metylonaltrekson (antagonista receptora opioidowego, wykazujący wyłącznie efekt obwodowy), połączenie oksykodonu z naloksonem o kontrolownaym uwalnianiu (doustna postać naloksonu ulega intensywnemu meta-

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 358

bolizmowi w wątrobie, co uniemożliwia istotne przenikanie leku do krążenia systemowego i stanowi o jego niskiej biodostępności), detergenty, oleje mineralne, leki osmotyczne, leki kontaktowe, leki prokinetyczne,
– wlewy czyszczące (hegar: łącznie 1500 ml soli fizjologicznej doodbytniczo podawanej w porcjach ze zmianą pozycji ciała co pół godz.), enema (wlewy fosforanów lub dokusanu sodu),
– ręczne wydobycie stolca.

Drabina leczenia poopioidowego zaparcia stolca:
- leki I stopnia (doustne):
  – osmotyczne (laktuloza, makrogol),
  – pobudzające sploty nerwowe śluzówki jelita grubego: antranoidy (senes), polifenole – bisacodyl (tabletki),
- leki II stopnia (doustne, doodbytnicze):
  – czopki doodbytnicze,
  – antagoniści obwodowi receptorów opioidowych: Targin, o kontrolowanym uwalnianiu (oksykodon/nalokson), metylnaltrekson;
- procedury III stopnia (inwazyjne):
  – wlewy doodbytnicze soli fizjologicznej (100–200 ml), z fosforanami (enema),
  – ręczne wydobycie stolca w zabezpieczeniu analgetykami (miejscowo i systemowo) oraz lekami przeciwlękowymi.

PODSUMOWANIE

Leczenie chorego ze szpiczakiem w stanie terminalnym podlega ogólnym zasadom opieki paliatywnej i wymaga dostosowania do indywidualnych potrzeb chorego z uwzględnieniem specyfiki choroby (np. częsta niewydolność nerek, dysfunkcja szpiku, złamania patologiczne, starszy wiek pacjenta). Praktyczne monitorowanie jakości opieki paliatywnej można sprowadzić do kontrolowania objawów chorobowych mających wpływ na jakość życia. Optymalnie – z uwagi na swoją prostotę – służy temu kwestionariusz ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*). Zmodyfikowany i zaadaptowany do warunków polskich obejmuje następujące objawy: ból, aktywność, nudności, wymioty, zaparcie, aktywność, samopoczucie, duszność, przygnębienie, lęk, senność oraz objaw wybrany przez chorego [Miaskowski 2005]. Symptomy te mogą być przedstawione w postaci wykresów analogicznych do monitorowania temperatury w kartach gorączkowych. Prowadzeniem chorego zajmuje się zespół interdyscyplinarny (co najmniej lekarz medycyny paliatywnej, pielęgniarka, psycholog, rehabilitant, w razie życzenia chorego lub rodziny – duchowny) w domu (domowa opieka paliatywna lub hospicyjna) lub w warunkach oddziału paliatywnego albo hospicjum.

Piśmiennictwo

American Pain Society. *Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle cell disease*. 1999; Glenview, IL.

Brennan F. i wsp. *Paim management: a fundamental human right*. Anesth Analg 2007; 105: 205–221.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 359

Deandrea S. i wsp. *Prevalence of undertreatment in cancer pain. A revive of published literature*. Annals of Oncology 2008; 19: 1985–1991.

Eisenberg E., Berkey C.S., Caar D.B. i wsp. *Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pai: a meta analysis*. J Clin Oncology 1994; 12 (12): 2756–2765.

Eisenberg E., Marinangeli F., Birkhahn J., Paladini A., Varrasi G. *Therapeutic Guidelines – palliative care*. 2nd edition, 102–105. *Time to modify the WHO Analgesis Ladder?* Pain Clinical Upadates 2005; 13 (5): 1–4.

Elkader A., Sproule B. *Buprenorphine: clinical pharmacocinetics in treatment of opioid dependence*. Clinical Pharmacocinetics 2005; 44: 661–680.

Filitz J. i wsp. *Effects of intermittent haemodyalissis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine*. Eur J Pain 2006; 10: 743–748.

Fine P.G. *Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Patients*. Clin J Pain 2004; 20: 220–226.

Grądalski T. *Opieka paliatywna i opieka u schyłku życia*. W: *Leczenie wspomagające w onkologii*. Red. K. Krzemieniecki, Termedia 2008: 285.

Grond S., Radbruch L. i wsp. *Assesment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines*. Pain 1999; 79: 15–20.

Hand C.W. i wsp. *Uprenorphine deposition in patients with renal impairment: single and continous dosing, with special reference to metabolites*. Br J Anaesth 1990; 64: 276–282.

Hanks G.W., Nugent M., Higgs C.M.B., Busch M.A. *Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study*. Palliat Med 2004; 18, 8: 698–704.

Hilgier M. *Bóle przebijające w chorobie nowotworowej*. Współczesna Onkologia 2001; 5, 4: 168–174.

Israel J., Morrison R.S. *Geriatric palliative care*. W: *Principles and Practices of Palliative Care and Supportive Oncology*. Red. Berger A., Shuster J.L., von Roenn J.H. Wyd. 3, 2007: 825–831.

Kotlińska-Lemieszek A. *Opioidy w leczeniu bólu u osób starszych*. W: *Leczenie bólów nowotworowych*. Red. J. Jarosz: 2009.

Jarosz J. *Opioidy w polskich standardach leczenia bólów nowotworowych i przewlekłych*. Ból 2008; t. 9; Numer specjalny: 13–17.

Jarosz J. i wsp. *Leczenie bólów nowotworowych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Red. Krzakowski M. i wsp., Via Medica 2009: 476.

Jarosz J., Hilgier M., Kaczmarek Z., Walden de Gałuszko K. *Leczenie bólów nowotworowych*. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Red. Krzakowski M. i wsp., PUO 2009.

Jost L., Roila F. *Management of cancer pain: ESMO clinical recomendations*. Annals of Clinical Oncology 2008; 19 (supl. 2): 119–121.

Kazalska D., Jarosz J., Góraj E., Hilgier M. *Czy go boli – czy się boi? Lęk jako istotny czynnik kształtujący percepcję bólu*. Onkologia Polska 2005; 8 (3): 121–124.

Kirou-Mauro A.M. i wsp. *Has pain management in cancer patients with bone metastases improved? A seven-year revive at an outpatient palliative radiotherapy clinic*. Journal of Pain and Symptom Management 2009; 37: 77–84.

Kohler G.I., Bode-Boger S.M., Busse R. i wsp. *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38: 504–513.

Kotlińska-Lemieszek A. *Ból u pacjenta z chorobą nowotworową*. Medycyna Paliatywna 2009: 1: 18.

Kotlińska-Lemieszek A. *Opioidy w leczeniu bólu u osób starszych*. W: *Leczenie bólów nowotworowych*. Red. J. Jarosz 2009.

Kreek M.J. i wsp. *Methadone use in patients with chronic renal disease*. Drug Alc Depend 1980; 5 (3): 197–205.

Kress H. *Buprenorphine in Patients with Increased Vulnerability to Potential Opioid Adverse Effects*. Stuttgart: Thieme Verlag 2005.

r23_:Layout 1 2010-07-12 11:39 Strona 360

Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studiem*. JAMA 1998; 98: 15; 279 (15): 1200–1205.

Majkowicz M. i wsp. *Praktyczne wykorzystanie skali ESAS w opiece paliatywnej*. Nowotwory 1998, 48: 847.

Mc Nicol E., Strassels S., Goudas L., Lau J., Carr D.B. *NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain*. Cochrane Database Sys Rev 2005; (1): CDOO5180.

Miaskowski C. *The next Step to Improving Cancer Pain Management*. Pain Management Nursing 2005; 6, 1: 1–2.

Muhlberg W., Platt D. *Age-depended changes of the kidney: pharmacological implications*. Gerontology 1999, 45 (5): 243–253.

NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Adult Cancer Pain V.I.2007.

NCCN: V.I.2008.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf.

Osborne R. i wsp. *Morphine and metabolite behavior aftre different routes of morphine administration: demonstartion of the importance of the active metabolite morphine-6-glukuronide*. Clinical pharmacology and therapeutics 1990; 47: 12–19.

Owen J.A. i wsp. *Age-related morphine kinetics*. Clin Pharmacol Ther 1983; 43: 364–368.

Pergolizzi J., Boger R.H. i wsp. *Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly. Consensus statemanet of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organisation Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphon, methadon, morphine, oxycodone)*. Pain Practice 2008; 8 (4): 287–313.

Silvasti M. i wsp. *Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient controlled analgesia*. Acta anaesthosiologica Scandinavica 1998; 42: 578–580.

Simone C.B. i wsp. *Internet – based survey evaluating use of pain medications and attitudes of radiation oncology patients toward pain intervention*. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2008; 72: 127––133.

Umehara K. i wsp. *Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 by buprenorphine*. Biol Pharm Bull 2002; 25 (5): 682–685.

Vielvoye-Kerkmeer A.P. i wsp. *Fentanyl podawany przezskórnie u chorych na nowotowory dotychczas nieleczonych opioidami*. Przedruk z: Journal of Pain and Symptom Management 2000; 19: 185–192. Medipress Medycyna Paliatywna, No 2, 2002.

Walden de Gałuszko K., *Filozofia postępowania w opiece paliatywnej. Podstawy opieki paliatywnej*. Red. K. Walden de Gałuszko, PZWL 2004: 16.

Wordliczek J. *Patofizjologia bólu.* W: Dobrogowski J., Wordliczek J. *Medycyna bólu*, PZWL 2004, 22––24.

Zatoński W., Didkowska J. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce – bilans otwarcia*. W: *Europejski kodeks walki z rakiem*. Red. Zatoński W., Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007: 121–134.

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 361

24

Mariola Kosowicz

Świadome życie w chorobie i leczeniu

Living consciously during disease and treatment

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 362

Streszczenie

Mówiąc o chorobie, nie można skupiać się jedynie na fizyczności pacjenta, lecz należy mieć na uwadze również jego funkcjonowanie w sferze psychospołecznej. Choroba przewlekła narusza równowagę w życiu psychofizycznym człowieka. Wyrwany ze swojego względnie bezpiecznego świata staje twarzą w twarz z problemami, na które często zupełnie nie jest przygotowany. Słabość organizmu, niełatwe długotrwałe leczenie, ograniczenie ról życiowych, lęk o przyszłość zmuszają chorego do przewartościowania wielu aspektów jego dotychczasowego życia. W takiej sytuacji pacjenci i ich bliscy poszukują różnych sposobów zaradczych, dzięki którym mogą lepiej znieść czas choroby. Niestety, nie zawsze są to dobre i bezpieczne sposoby i często zamiast wspomagać proces zdrowienia, powodują zamieszanie, a niekiedy nawet cierpienie. Nie ma jednego dobrego sposobu funkcjonowania w chorobie – ilu chorych, tyle sposobów. Chcąc jednak pomóc pacjentowi i jego bliskim, zaproponowano w niniejszym rozdziale kilka wskazówek, dzięki którym pacjent i jego rodzina będą mogli stworzyć swój własny bezpieczniejszy plan zdrowienia, w którym wszystkie aspekty życia są równie ważne, a dbałość o nie przywraca choremu jakość życia.

Słowa kluczowe: jakość życia, plan zdrowienia, reakcje emocjonalne, wsparcie, mechanizmy obronne.

Abstract

When we talk about illness we can not focus on its physical aspect only but we should also take a patient's psycho-sociological sphere of life into consideration, as terminal disease harms psycho-physical balance in a person's life. Pulled out from their relatively safe world they must face problems for which they are often completely unprepared. Bodily weakness, grueling, difficult treatment, numerous constraints, apprehension about future, all these issues force a patient to redefine many aspects of their former life. When such situation occurs, a patient and family seek any precautionary and remedial measures to make their disease at least a bit more bearable. Unfortunately, some of the solutions are not efficient or safe and they can cause more confusion or even bring about more pain instead of supporting the treatment. There is not one universal mode or way of functioning when you are ill. As many there are patients, as many as there are ways of dealing with the disease. In an effort to meet a patient's, their family and friends' needs, a few practical hints have been proposed in the following chapter. They may help a patient and his family create their own safer, health-gaining plan, where all the aspects of life are equally important and attention to them helps patients regain their former quality of life.

Key words: quality of life, health-gaining plan, emotional reactions, support, defense mechanisms.

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 363

Nigdy nie ma dobrego czasu na chorobę. Wszyscy żyjemy swoim bardziej lub mniej poukładanym życiem, mamy plany, marzenia i wiele rzeczy odkładamy na tzw. kiedyś. Niby zdajemy sobie sprawę z tego, że nic nie jest wieczne, a jednak często żyjemy tak, jakbyśmy mieli nieograniczony czas i zdrowie. Choroba, która zawsze nadchodzi nagle, narusza porządek naszego świata i wprowadza duże zamieszanie, a czasami nawet „trzęsienie ziemi". Każdy człowiek przeżyje ten wstrząs bardzo indywidualnie i we właściwy dla siebie sposób będzie musiał poradzić sobie z chorobą i jej wyzwaniami. To jednak, jak będzie wyglądała droga do zdrowienia, zależeć będzie od indywidualnie podjętych środków zaradczych chorego, czyli od umiejętności radzenia sobie w sytuacjach trudnych, a nierzadko bardzo trudnych. Jedni znajdą wystarczająco dużo sposobów na radzenie sobie, a inni poczują się przerażeni i zagubieni, trochę tak jakby znaleźli się na zakręcie, który na pierwszy rzut oka może wydawać się nie do pokonania. Prawdą jest, że dla nikogo taki zakręt w życiu nie jest łatwy i przyjemny, ale wielu pacjentów pomimo lęku i chwilowej bezradności udowodniło swoją postawą, że przy odpowiednim rozpoznaniu zagrożeń i zaplanowaniu działań można pokonać to, co na różnych etapach choroby i leczenia wydaje się nie do pokonania. Dlatego nie ma wątpliwości, że w procesie leczenia i powrotu do zdrowia musi istnieć równowaga pomiędzy tym, co może zaoferować medycyna, a tym, co sam pacjent może dla siebie zrobić. Poczucie bezradności, działania po omacku, nie sprzyjają w procesie zdrowienia. Dlatego też z pokorą wobec wielu ograniczeń warto szukać nowych sposobów na siebie i nauczyć się owocnie korzystać z tych, które już się posiada. Pozwólcie zatem Państwo, że podzielę się z Wami myślami, które mam nadzieję pomogą Wam znaleźć swój sposób podróżowania po zdrowie i dzięki temu otworzyć drzwi, **które wpuszczą światło, powietrze i nadzieję do Waszego życia – w chorobie.**

REAKCJE EMOCJONALNE

Diagnoza choroby nowotworowej zawsze oznacza szok. Człowiek zostaje wyrwany ze swojego względnie bezpiecznego świata i staje twarzą w twarz z natłokiem zagrażających informacji. W jednej chwili musi przyjąć wiadomość, że jest chory, że jego choroba nie przejdzie z dnia na dzień i czeka go długa droga zdrowienia, a także ogarnąć myśli o stratach, jakie w konsekwencji choroby może ponieść. Musimy pamiętać, że zanim pacjent otrzymał ostateczną diagnozę swojej choroby, niejednokrotnie przeszedł przez długą i ogromnie wyczerpującą diagnostykę. Nie zawsze przecież diagnoza zostaje postawiona na tyle szybko, aby uchronić chorego przed cierpieniem fizycznym i psychicznym. Okres oczekiwania jest często trudniejszy od samej diagnozy. Człowiek przeżywa huśtawkę psychiczną, walcząc na zmianę ze sprzecznymi myślami: „będzie dobrze", „a co, jeżeli nie?".

Wizja choroby przewlekłej to wiele znaków zapytania, wątpliwości, pytań, na które czasami nie ma odpowiedzi. Taka sytuacja wyzwala u chorych wiele różnych emocji

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 364

i zachowań, które z boku mogą wydawać się niezrozumiałe lub przesadzone w swojej ekspresji. Wpływ na taki stan emocjonalny ma również silny lęk społeczny przed chorobami nowotworowymi, które w dalszym ciągu kojarzą się ludziom wyłącznie z szeroko rozumianym cierpieniem. Strach, niepokój, lęk, złość, płacz – to naturalne reakcje w sytuacji zagrożenia i zbyt często bliscy pacjenta na siłę szukają sposobów na złagodzenie jego cierpień psychicznych, tracąc z oczu chorego i jego prawo do przeżywania swojego smutku i innych emocji. Warto pamiętać, że sam chory czuje się wystarczająco zagubiony i potrzebuje mądrego wsparcia, które przejawia się m.in. w akceptacji jego przeżyć.

Choroba przewlekła to również naruszenie wartości, które dla danego człowieka były filarem bezpieczeństwa. Utrata kontroli nad swoim zdrowiem, a co za tym idzie w jakimś sensie również życiem, wprowadza człowieka w stan żałoby. W jednej chwili doświadcza się tak wielu strat, że nierzadko, aby to zaakceptować, chory uruchamia różne mechanizmy obronne, dzięki którym ma szansę zyskać czas potrzebny do akceptacji tego, co się dzieje w jego życiu. Umysł broni się przed prawdą, która w danej chwili przerasta zasoby adaptacyjne człowieka, i uruchamia m.in. mechanizmy zaprzeczenia i wyparcia: „To niemożliwe, to musi być pomyłka, to nie może być prawdą, zawsze byłam zdrowa, robiłam badania kontrolne...". Taki stan umysłu wprowadza dużo zamieszania w życiu chorego, np. wybiórczo słyszy on, co do niego mówią lekarz, rodzina, zniekształca rzeczywistość i z tego powodu zadaje te same pytania, ze złością udowadnia, że coś zostało lub nie zostało powiedziane. To czas, kiedy potrzeba zaprzeczenia prawdzie o chorobie jest tak silna, że nierzadko chory i jego rodzina odwiedzają wielu lekarzy, bioenergoterapeutów, znachorów, wszystko po to, aby usłyszeć inną diagnozę. Wielu zatrzymuje się w tym biegu i zaczyna konwencjonalne leczenie, niestety niektórzy pozostają w stanie wyparcia i to, co proponuje medycyna, odrzucają na rzecz leczenia alternatywnego, które w konsekwencji źle się kończy. Im silniejszy i mniej kontrolowany lęk, tym dłużej może trwać stan zaprzeczenia, wyparcia; pojawiają się też inne mechanizmy obronne – szukanie racjonalnego wytłumaczenia na występujące dolegliwości, dalekiego od związku z chorobą, tłumienie („niczego się nie boję"), wyszukiwanie tylko pomyślnych informacji o chorobie z pominięciem informacji trudnych, myślenie magiczne, przejawiające się w przypisywaniu zdrowotnego działania jakimś przedmiotom lub zachowaniom, np. picie „cudownych" mikstur. Te wszystkie reakcje obronne mogą występować w bardzo różnej kolejności i na każdym etapie leczenia. Ilu ludzi, tyle indywidualnych zachowań obronnych. Wyparcie, zaprzeczenie to mechanizmy obronne, które mogą występować na różnych etapach choroby, nie tylko w początkowym okresie leczenia. Trzeba jednak pamiętać, że gdy występują zbyt długo, to prowadzą do wielu problemów emocjonalnych, m.in. zaburzeń depresyjnych. Należy jednak dodać, że wiele mechanizmów obronnych i reakcji emocjonalnych uruchamia w swoim życiu każdy z nas. Niekoniecznie ma na to wpływ choroba, choć może ona nadać tym reakcjom ekspresję i siłę. Każdy z nas doświadczał w swoim życiu sytuacji, kiedy udawał, że czegoś nie chce widzieć i przyjąć do wiadomości, przekłamywał prawdę, tworzył nierealne oczekiwania wobec siebie i świata, a w zamian za zdrowie lub załatwienie innej trudnej sprawy obiecywał Bogu czy losowi różne zmiany w swoim życiu. Kiedy wydarza się coś, czego się nie spodziewamy, również szukamy winnych i uruchamiamy wiele negatywnych emocji.

Wszyscy ludzie, zdrowi czy też chorzy, dążą do harmonii pomiędzy sobą a światem zewnętrznym, czyli stanu, który daje poczucie bezpieczeństwa. Im bardziej jednak opieramy to poczucie na słabych podstawach (np. karierze, wyglądzie, byciu człowiekiem niezastąpionym), tym bardziej w trudnych chwilach, a taką jest na pewno choroba prze-

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 365

wlekła, zostaje ono silnie zachwiane i wprowadza poczucie zagubienia, a niekiedy utraty tożsamości. Dlatego też każdy chory potrzebuje indywidualnego czasu na zaadaptowanie się do nowej sytuacji choroby, na ogarnięcie swoich myśli, a czasami na zbudowanie od początku swojego życia.

ZAAKCEPTOWAĆ OGRANICZENIA

Choroba i leczenie narzucają ograniczenia i zmuszają do zwolnienia tempa, weryfikacji aktywności, które były nierozerwalną częścią każdego dnia. Choroba wprowadza swoje rządy i nie pyta, czy człowiek jest na takie zmiany gotowy. Nie bierze też pod uwagę, że nie jest łatwo zatrzymać się w biegu i nagle zwolnić tempo, które dla wielu oznacza mrówcze kroki. W dzisiejszym świecie szczególnie trudno zaakceptować słabość, niedyspozycję, starość i tym podobne ograniczenia. Mamy być młodzi, piękni i zdrowi, gdyż świat czeka na naszą niezmordowaną aktywność. W takim oto świecie pacjent musi się zatrzymać, uznać swoją słabość, zaakceptować fakt, że organizm, na którym można było dotychczas bardziej lub mniej polegać, teraz zaskakuje swoją słabością oraz innymi ograniczeniami i jak małe dziecko oczekuje od swojego właściciela akceptacji i opieki. Wszystko to nie jest łatwe, a chyba najtrudniej jest zacząć troszczyć się o siebie, kiedy nie ma się w tym doświadczenia. Złość na słabość organizmu i postawę udowadniania na siłę, że nic się nie zmieniło, porównuje się czasami do przebicia pontonu na środku morza – człowiek sam siebie skazuje na zagładę. Dlatego warto, aby pacjent, jego rodzina, lekarze mieli tego świadomość i pomagali choremu w akceptacji jego ograniczeń.

Warto zapamiętać:

- Człowiek ma prawo do swoich uczuć, słabości i nie ma znaczenia, czy jest mężczyzną, czy kobietą.
- Choroba nie jest złośliwością naszego organizmu względem nas samych ani karą za grzechy.
- Chorujący organizm potrzebuje zrozumienia, szczególnej opieki, a nie konkurowania w wytrzymałości.
- Siła człowieka polega również na tym, że potrafimy okazać swoją słabość.
- Potrzebujemy czasu, aby dostosować się do nowych warunków, a więc warto podzielić drogę zdrowienia na małe odcinki i przechodzić od jednego do drugiego, skupiając się na tym, co można zrobić w danym momencie.
- Droga do zdrowienia to m.in. stawianie przed sobą realnych zadań, zgodnych z ograniczeniami naszego organizmu.
- „Zwolnić tempo" nie oznacza, że człowiek zostaje zdegradowany.

GNIEW, ZŁOŚĆ, POCZUCIE WINY

Gdy w życiu człowieka przydarzyło się „coś", czego się nie spodziewał, co go zaskoczyło, przeraziło, zmieniło plany, to naturalne jest, że ma prawo być zły, a nawet wściekły. Nie

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 366

ma powodu udawać, że nie odczuwa się tych trudnych i niejednokrotnie nieakceptowanych emocji i że jest się silniejszym, niż to jest naprawdę. Im więcej w człowieku złości, niepokoju, lęku i im skrzętniej tłumi te uczucia w sobie, tym bardziej przybierają one na sile i często z jeszcze większą ekspresją wybuchają – lub dają o sobie znać w postaci zaburzeń somatycznych (niewspółmierny do choroby, nasilający się ból, zaburzenia snu, kurcze mięśni, bóle głowy itp.). Tracą na sile i ekspresji, gdy są wypowiedziane: „jestem zły/zła". Uczucia lęku, złości są „w porządku", gdyż wyrażają wewnętrzną prawdę człowieka, a danie sobie prawa na ich przeżywanie jest ważnym elementem w procesie zdrowienia. Nie należy jednak rozumieć tego jako przyzwolenia na chroniczny stan złości, gdyż na dłuższą metę jest on niekorzystny. Po pierwsze: napędza coraz więcej gniewnych myśli, po drugie: zamiast skupić się na działaniach, które mają pomóc w powrocie zdrowia, szukamy potwierdzenia tego, że los jest niesprawiedliwy i okrutny, po trzecie: z czasem wszystko i wszyscy zaczynają człowieka drażnić i złościć i zaczyna on bić na oślep, nawet w tych, których kocha i przez których jest kochany. To, co często podsyca emocje, złość, to myślenie: „Dlaczego ja?", porównywanie się z innymi: „Patrzę na ludzi idących ulicą, są zdrowi i szczęśliwi – a ja?"; „Zawsze to właśnie mnie spotyka coś ciężkiego, inni mają lżej..."; „Co takiego zrobiłam/em, że mnie to spotkało?". To bardzo ludzkie i zrozumiałe, że człowiek szuka sensu swojego losu. Niemniej jednak nie zawsze wszystko jest wytłumaczalne i skupiając się na pytaniach bez odpowiedzi, możemy doprowadzić do stanu, w którym sami wymyślimy nieprawdziwą odpowiedź i w nią uwierzymy.

Często też poprzez postrzeganie świata, w którym inni ludzie są szczęśliwsi, a Bóg i los są dla nich bardziej łaskawi, sprowadzamy siebie do roli ofiary, co pogłębia stan dyskomfortu psychicznego i wprowadza dużo cierpienia. Nie ma ludzi tylko szczęśliwych, zdrowych, nawet jeśli niektórzy chcą, abyśmy tak myśleli. Każdy w swoim życiu ma trochę smutku i szczęścia. Myślę jednak, że fakt, iż inni mają lub nie mają swoich problemów, nie pomaga w osobistym cierpieniu. Każdy z nas jest kowalem swojego losu i nawet w tak trudnej chorobie to człowiek decyduje, co dla niego jest ważne, a co nie. Oczywiście można zrzucić całą winę za swoje obecne życie na czynniki zewnętrzne i zamiast żyć, tylko istnieć. Poddawać się zabiegom medycznym i czekać, aż kiedyś tamto życie sprzed choroby powróci. Można też z uporem wracać wspomnieniami do przeszłości i z perspektywy stanu obecnego żałować wielu decyzji albo uznać swój żal i zaakceptować błędy z przeszłości. Szczególnie że przeszłości nie można cofnąć i naprawić. Szkoda czekać z życiem. Ile by ono trwało, jest zbyt krótkie!

STRACH I LĘK

Strach jest reakcją emocjonalną, która powstaje w związku z konkretną sytuacją, trudną lub niebezpieczną. Oczywiście dla każdego człowieka co innego jest trudne lub niepokojące. Oceniamy świat i występujące w nim zdarzenia bardzo indywidualnie. Jest czymś naturalnym, że w sytuacji choroby, leczenia, związanych z nim zmian w trybie życia człowiek może od czasu do czasu odczuwać strach lub niepokój. Dzieje się tak szczególnie wtedy, gdy doświadczamy czegoś zupełnie nowego lub mamy już złe doświadczenia związane daną sytuacją. Jednak strach pozwala człowiekowi działać i racjonalnie reagować na zagrożenia, co wpływa na redukcję napięcia organizmu i wprowadza wię-

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 367

cej spokoju. Człowiek nie ucieka od rzeczywistości, nie udaje, że czegoś nie ma, i dokładnie potrafi określić, czego się boi. Dzięki temu nie poddaje się rozpaczy i widzi sens tego, co go spotyka, i swoich działań. Można więc powiedzieć, że strach, niepokój grają rolę mobilizującą do działania, np. aby pójść do lekarza i sprawdzić niepokojące objawy, aby zadbać o swoje bezpieczeństwo lub nie wprowadzać w swoje życie zachowań, które utrudniają leczenie itp.

Lęk. Osoba, która odczuwa lęk, ma trudności z rozpoznaniem przyczyny niepokoju; wszystko zaczyna wydawać się zagrażające. Dzieje się tak, gdy zamiast podjąć działania w kierunku wyjaśnienia swoich niepokojów, unikamy konfrontacji, gdy wyolbrzymiamy problem i doszukujemy się czegoś, czego jeszcze nie ma, gdy stawiamy się w pozycji przegranej, gdy zamiast działać na tyle, na ile możemy i potrafimy, bijemy się z myślami („co by było, gdyby?"), gdy ciągle nam czegoś brakuje. Taki stan umysłu w sposób chroniczny pobudza organizm, nie pozwalając mu na odpoczynek i zregenerowanie sił, co wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie psychofizyczne. Człowiek jest coraz bardziej rozdrażniony, zaniepokojony i oczekuje tylko negatywnych zdarzeń. Poprzez swoje lękowe działania prowokuje niekiedy sytuacje, które jak samospełniające się proroctwa potwierdzają i utrwalają lęki: „a widzisz, mówiłem, że nic z tego nie będzie, nie dam sobie rady, wszystko nie ma sensu". Lęk kradnie jasność myślenia i wprowadza szary odcień wypełniający życie. Zabiera możliwość kontroli nad emocjami; osoba ma coraz mniej sił do podejmowania działań, nie znajduje powodu do zadowolenia, żyje w ciągłym stresie i z czasem zaczyna bardzo chorować. Skrajnie chroniczny stres może doprowadzić do śmierci.

Dlatego warto odpowiedzieć sobie na pytania:

- Jaka jest moja natura? Jestem osobą, która widzi szklankę do połowy pełną czy pustą?
- Czy przed chorobą widziałem świat w szarych kolorach. Jeśli tak, to tym bardziej muszę pilnować swoich myśli dotyczących choroby i związanych z nią problemów.
- Czy myślę o czymś, co naprawdę istnieje, czy wymyślam problem? (Nie chodzi o to, aby zaprzeczać istnieniu choroby, ale weryfikować realność myśli na jej temat).
- Czy mój sposób myślenia wprowadza w moje życie spokój, czy też żyję w ciągłym napięciu?
- Czy to, w jaki sposób myślę, pomaga mi w zdrowieniu, czy szkodzi?
- Czy mój sposób myślenia pozwala mi się cieszyć życiem, które mam tu i teraz, czy też czekam na lepsze czasy?

Warto zapamiętać!

PRZYKŁADOWE SPOSOBY REDUKCJI STRESU

- Świadoma kontrola swoich myśli.
- Unikanie myślenia: „wszystko albo nic".
- Dzielenie drogi leczenia na małe odcinki i przechodzenie od jednego do drugiego.
- Koncentrowanie się na tym, co jest ważne i możliwe do wykonania – metoda małych kroków.
- Spacer (w takim wymiarze, w jakim jest możliwy).
- Zajęcia relaksacyjne – oddychanie, wizualizacja, słuchanie muzyki.
- Rozmowy z bliskimi lub z osobą, w której obecności można wypowiedzieć swoje obawy, niepokoje. Wypowiedziany niepokój traci na sile.

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 368

- Oglądanie komedii.
- Wszystkie inne metody, które wpływają korzystnie na stan psychofizyczny.

DEPRESJA

Im więcej cierpienia fizycznego i psychicznego, smutku, samotności, poczucia winy, negatywnych wyobrażeń tego, co ma się stać, niezgody na to, co się dzieje, lęku przed samotnością, utratą wpływu na swoje życie, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Obraz tego zaburzenia może zlewać się z właściwą chorobą i jej skutkami. Warto jednak pamiętać, że problem ten istnieje, a pacjenci niepotrzebnie cierpią. Zbyt często lekarze, opiekunowie, rodzina przypisują objawy depresji chorobie onkologicznej i uważają, że są one adekwatne do sytuacji, w jakiej chory się znajduje: „z czego ma się cieszyć, przecież jest chory". Oczywiście trzeba odróżnić smutek, który towarzyszy ludziom w sytuacjach trudnych, od patofizjologicznego zespołu depresyjnego, który wymaga farmakoterapii i psychoterapii. Jeżeli 50% czasu pacjenta nieprzeznaczonego na sen wypełnia smutek, traci on zainteresowanie tym, co wcześniej sprawiało mu przyjemność, przejawia zaburzenia snu (płytki, przerywany sen, koszmary senne), silne lęki, zaburzenia koncentracji, słabość lub bóle niewspółmierne do stanu somatycznego, drażliwość, agresję, wahania nastroju, myśli samobójcze, wówczas zawsze warto skonsultować taki stan z lekarzem i w razie potrzeby wprowadzić leczenie. Depresja jest jak podstępny złodziej – pod maską wielu objawów kradnie człowiekowi radość życia.

Oto zachowania, które mogą prowadzić do depresji reaktywnej:

- negatywne procesy poznawcze – oczekiwanie czegoś złego, tworzenie przygnębiających scenariuszy przyszłości swojej i swoich bliskich,
- nieumiejętność redukowania stresu – brak odpoczynku, brak redukcji trudnych myśli,
- nieumiejętność rozpoznawania trudnych emocji (lęku, gniewu, bezradności itd.),
- tłumienie emocji,
- długotrwałe zaprzeczanie sytuacji, w której człowiek się znalazł (mechanizmy obronne),
- nieidentyfikowanie się z procesem leczenia („leczę się dla rodziny; mnie nie zależy"),
- brak wsparcia społecznego,
- myślenie w kategoriach biało-czarnych: „albo dobrze, albo źle",
- nastawianie się na porażkę.

Większość badaczy stresu życiowego uważa, że stresorami, które wyzwalają reakcję depresyjną, nie są sytuacje, jakich człowiek doświadcza, ale to, w jaki sposób ocenia on te sytuacje i jakie im nadaje znaczenie. Potwierdzeniem tego jest fakt, że w tej samej sytuacji różni ludzie mogą zareagować w diametralnie różny sposób i wiele osób w sytuacji ciężkich doświadczeń zachowuje radość życia.

Depresję można leczyć i nie ma powodu, dla którego należy unikać kontaktu z psychiatrą. Nieleczona depresja zabiera powoli człowiekowi wszystko to, co daje mu poczucie radości, spełnienia. Człowiek umiera duchowo, a niekiedy i fizycznie!

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 369

LECZENIE

Od dzieciństwa nauczono nas myśleć, że leczenie pomaga i dość szybko przynosi ulgę. Niestety, w leczeniu onkologicznym droga do zdrowia jest długa i wyczerpująca i nie zawsze przynosi oczekiwane rezultaty. Człowiek z natury jest niecierpliwy i trudno mu zaakceptować przewlekły stan osłabienia, ból i inne skutki uboczne leczenia. Nierzadko w trakcie leczenia chory czuje się gorzej niż przed leczeniem. Dlatego dobrze jest rozumieć, co się dzieje i dlaczego, oraz nie pozostawać ze swoim problemem samemu. Sprzymierzeńcem w procesie leczenia ma być nie tylko terapia lekowa, ale też stosunek pacjenta do swojego leczenia, wsparcie społeczne i zaufanie do lekarza. To lekarz wprowadza pacjenta w świat szpitala i działań medycznych. To on proponuje formę leczenia, zmienia ją lub z pewnych względów zupełnie z niej rezygnuje. Dlatego tak ważne jest zaufanie, jakie chory ma do swojego lekarza. Na to zaufanie pracują dwie strony: lekarz i pacjent. Każdy z nich musi włożyć niemało wysiłku, aby w trudnej sytuacji choroby i złożoności jej leczenia znaleźć drogę do porozumienia. Często proponuje się pacjentom, aby swoje pytania zapisywali na kartce i przez to unikali sytuacji, gdy będąc w gabinecie, zapominają, o co chcieli zapytać. Dla zdrowej relacji warto również raczej zgłaszać swoje wątpliwości lub pytania, niż szukać odpowiedzi w internecie czy na korytarzach szpitala lub przychodni. Wiedza z tych źródeł bywa często nieprecyzyjna lub w ogóle odbiegająca od stanu, w którym znajduje się dany pacjent. Warto pamiętać, że im wyższy poziom lęku, tym bardziej człowiek staje się podatny na sugestię i nie tylko bezkrytycznie przyjmuje wiedzę przekazywaną przez innych pacjentów, ale również przyswaja ją i nierzadko zaczyna wykazywać reakcje, które nie powinny wystąpić. Pacjent musi mieć swój aktywny udział w procesie leczenia, a jest to możliwe tylko wówczas, gdy w sposób świadomy dokonuje wyborów tego, co mu pomaga, a co szkodzi w leczeniu. Mam tu na myśli nie tylko zabiegi *stricte* medyczne, ale wszystko to, co wspomaga organizm na poziomie fizycznym i psychicznym. Przede wszystkim nie należy wspomagać organizmu żadnymi substancjami, nawet ziołowymi, które nie zostały skonsultowane z lekarzem. Leczenie to nie tylko farmakologia, ale wszystko to, co sprzyja zdrowieniu – niewynikająca z faktu, że inni coś jedzą, ale zdrowa, dopasowana indywidualnie dieta, spacer, sen, odpoczynek, bliskość rodziny, dobra książka, relaks, intymność, a przede wszystkim umiejętność cieszenia się tym, co ma się tu i teraz! Dobrze zaplanowany dzień, oczywiście z uwzględnieniem ograniczeń organizmu, pozwala pacjentowi odzyskać kontrolę nad swoim życiem, a przede wszystkim zadbać o jego jakość. Życie z dnia na dzień, bez najmniejszej przyjemności, to droga do depresji i poczucia bezsensu. Problem w tym, że wielu pacjentów przed chorobą nie dbało świadomie o jakość swojego życia i w obliczu tylu dodatkowych problemów i ograniczeń nie mają oni pojęcia, co robić.

Całą odpowiedzialność zrzuca się wówczas najczęściej na chorobę. Fakt, choroba wprowadza wiele ograniczeń, ale nie zabiera całego świata człowieka! Może warto chociaż zastanowić się, co mi pomaga, a co szkodzi na poziomie fizycznym i psychicznym, oraz z rozwagą dawkować sobie różne aktywności. Badania naukowe sugerują, że ludzie widzący szklankę do połowy pełną, czyli tacy, którzy potrafią docenić to, co mają, i nie marnować życia, żyją dłużej od tych, dla których ta sama szklanka jest zazwyczaj w połowie pusta. Zachęcam do przeczytania publikacji dotyczących psychoneuroimmunologii.

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 370

Leczenie to wiele zakrętów w postaci niełatwych skutków ubocznych. Idealną sytuacją jest stan, kiedy pacjent ma oparcie w swoim lekarzu i razem szukają rozwiązań, które przynoszą ulgę oraz poprawiają jakość życia. Warto również, aby pacjent nauczył się słuchać swojego organizmu (nie mam tu na myśli hipochondrii), który często sam wskazuje, co dla niego jest dobre, a co nie.

Nie trzeba przenosić gór, aby życie miało sens!

CHORY I JEGO RODZINA

Rodzina to system, w którym każdy z jej członków stanowi nierozerwalną część bardziej złożonej całości, dzięki czemu może ona w niepowtarzalny sposób funkcjonować. Dlatego choroba osoby bliskiej (szczególnie choroba przewlekła) to poważne wyzwanie dla najbliższych. Mówi się czasami, że na swój sposób choruje cały system rodzinny. Dużo zależy od tego, jaką rolę odgrywała osoba chora w rodzinie. Jeżeli była jedynym żywicielem lub osobą, która kierowała pozostałymi domownikami, to adaptacja do nowych realiów może być wyjątkowo trudna. W takiej sytuacji nie tylko potrzeba czasu, ale często pomocy, np. psychologa lub przyjaciela rodziny. Choroba obnaża również sposób dotychczasowego funkcjonowania organizmu. Są rodziny, w których troska o bliskiego to przede wszystkim dbanie o komfort fizyczny chorego – z pominięciem sfery emocji. W takich rodzinach stosuje się wiele mechanizmów obronnych, dzięki którym można nie widzieć sytuacji taką, jaka ona jest naprawdę, np. cierpienia psychicznego chorego czy depresji, i magicznie wierzyć, że wszystko będzie dobrze. Unika się tzw. trudnych rozmów z chorym, wspierając zarówno jego, jak i siebie pocieszaniem: „nie myśl negatywnie, będzie dobrze", „nie mów takich strasznych rzeczy, będzie dobrze". W sytuacji choroby wyostrzają się jeszcze bardziej konflikty rodzinne. Może się zdarzyć, że bliscy muszą opiekować się osobą, która przed chorobą była dla nich katem, albo odwrotnie – chory jest skazany na opiekę osoby, z którą jest w konflikcie. To bardzo trudny oraz złożony problem i czasami więcej cierpienia przynosi prawda o życiu niż sama choroba. Budujące jest jednak to, że wiele rodzin dzięki chorobie i doświadczeniu kruchości życia naprawia swoje stosunki i przez to zyskuje nową jakość życia w rodzinie. Są też rodziny, w których bliskość to nie tylko dbanie o potrzeby materialne, ale głęboka rozmowa i mądre wsparcie. W takich rodzinach pacjent jest przewodnikiem po swoich potrzebach i przeżyciach, potrafi powiedzieć, czego potrzebuje, co sprawia mu ulgę, i jest świadom, że jego bliscy mają prawo do swoich ograniczeń, do swojego życia – nie są jego niewolnikami. Bliscy natomiast nie traktują chorego jak osoby ubezwłasnowolnionej i nie decydują o wszystkim w jego życiu!

Oto kilka wartych przemyślenia uwag dla pacjenta:

- Rozmawiać o trudnych emocjach trzeba się nauczyć. To, co przeszkadza w takim otwartym kontakcie, to chronienie bliskich – „w imię miłości" – przed prawdą, która może być dla nich trudna. Miłość jest na dobre i złe, na trudne i łatwe dni – zatem nie można oczekiwać, że bliscy nie będą się martwić.
- Trudne tematy są jeszcze trudniejsze, jeżeli pozostają w ukryciu.

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 371

- Otwarte, bezpośrednie wyrażanie i ujawnianie swoich lęków, obaw, irytacji czy złości zmniejsza natężenie przeżywanych emocji.
- Nie czekaj, aż coś samo się zmieni, ale wykorzystaj czas, kiedy wszyscy doświadczacie „kruchości życia", i odważ się na otwartą rozmowę.
- Powiedz swoim bliskim, jak sobie radzisz i nie radzisz w zaistniałej sytuacji: „wiem, że możecie się bać i cała ta sytuacja może być dla was trudna, ale porozmawiajmy otwarcie...".
- Zapytaj, co oni czują.
- Nie oczekuj, że bliscy będą się domyślać, czego potrzebujesz, mów im o swoich potrzebach.
- Zaakceptuj fakt, że nie zawsze natychmiast dostaniesz to, o co prosisz. Odróżniaj odmowę typu „nie, bo nie" od autentycznej niemocy danej osoby.
- Nie obrażaj bliskich swoim zachowaniem, tłumacząc to zmęczeniem i chorobą. To nie jest wytłumaczenie.
- Jeżeli rodzina narusza Twoje granice i chce wyręczać Cię we wszystkim, a Tobie nie jest z tym dobrze, to powiedz jej o tym: „kochani, wiem, że chcecie dla mnie jak najlepiej, ale to mnie ogranicza. Pozwólcie, że zrobię to sam/a. Pomoże mi to poczuć się lepiej".
- Masz prawo do chwili samotności. Ważne jednak, żeby powiedzieć o tym bliskim. W przeciwnym razie będą się niepotrzebnie domyślać Twoich intencji.
- Nie zapominaj o znajomych i przyjaciołach, ale pamiętaj, że w różnych sytuacjach ludzie się weryfikują i nie każdy zda pozytywnie egzamin z wytrwałości i oddania.
- Jeżeli nie dzwonią, nie przychodzą, a Tobie na nich zależy, to sam zadzwoń. Ludzie często nie wiedzą, co powiedzieć, jak zapytać o Twoje zdrowie, czują się bezradni i przestraszeni. Pokaż im, że jesteś otwarty na spotkanie z nimi, na rozmowę – oczywiście w granicach, które Ty wyznaczysz. Nie oczekuj, że wszyscy będą taktowni i empatyczni.

Zapamiętaj!

To nie choroba powoduje rozpad małżeństwa, utratę przyjaciół. Jeśli tak się dzieje, to już przed chorobą związek małżeński musiał być chory, a przyjaciele nie byli przyjaciółmi. Choroba jedynie wyostrza sytuacje, które już istniały.

Do osób wspierających chorego

Być osobą wspierającą nie jest łatwo. Szczególnie gdy choruje osoba nam bliska. Trudne uczucia niepokoju i lęku mieszają się z nadzieją, że będzie dobrze. Konieczność pogodzenia wielu aktywności życiowych, bezradność wobec cierpienia ukochanej osoby i ciągła gotowość do służenia pomocą to krajobraz ciągłej walki. Pułapką w byciu osobą wspierającą jest założenie, że zawsze musimy pomóc skutecznie, że bez udziału chorego musimy wiedzieć, czego on chce i co jest dla niego ważne, że nie mamy prawa do swoich słabości, zmęczenia i w końcu że im bardziej jesteśmy zmęczeni wspieraniem chorego, tym bardziej go kochamy. Prędzej czy później takie myślenie i zachowanie staną się zgubne dla chorego i nas samych. Osoba wspierająca ma wręcz obowiązek dbać o siebie i mądrze gospodarować zasobami energetycznymi swojego organizmu. Zmęczenie

r24_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 372

wpływa na percepcję człowieka, a efektem tego mogą być nerwowe reakcje nieadekwatne do sytuacji, pogłębiony smutek i frustracja. Chory bardzo dobrze rozpoznaje, co się dzieje z jego bliskimi, i nierzadko czuje się winny ich zmęczeniu.

Warto zapamiętać!

- Nie narzucaj swojego wyobrażenia tego, jak chory ma funkcjonować, co zjeść, kiedy spać itp., ale proponuj i szanuj jego wolę.
- Nie pocieszaj na siłę („na pewno będzie dobrze") i otwórz się na to, co naprawdę dzieje się z chorym. Pozwól mu wyrazić emocje, porozmawiaj z nim („dawno nie rozmawialiśmy"; „może nie będziemy udawali, że nic się nie stało – porozmawiajmy").
- Uzgodnij z chorym, że będziecie się wzajemnie informować o tym, co w waszej relacji jest dobre, a co nie.
- Masz prawo do przeżywania choroby bliskiego, ale nie rób z tego jedynego celu w życiu.
- Nie pozwalaj choremu źle się traktować. Tak jak każdemu człowiekowi należy Ci się szacunek. Nie musisz dawać więcej, niż możesz, i kochać bardziej, niż kochasz!
- Masz prawo odpocząć, wyjść do kina, odpowiadać na swoje potrzeby.
- Zmęczony, smutny opiekun robi więcej szkody niż pożytku.
- Przemęczenie, lęk, brak snu, życie w ciągłym napięciu mogą doprowadzić do Twojej depresji, a wówczas opieka nad chorym stanie się bardzo trudna, a czasami niemożliwa.
- Nie odtrącaj trudnych myśli na temat tego, co ewentualnie może stać się z Twoim bliskim i Waszą rodziną, ale zapamiętaj, że cokolwiek by się stało, znajdziesz rozwiązanie dopiero wówczas, gdy to nastąpi. Nie można na zapas zabezpieczyć swojego świata!
- Pozwól osobie bliskiej załatwić sprawy prawne, np. materialne lub spadkowe, i nie traktuj tego jako zwiastuna złych wydarzeń. Pacjent ma prawo do porządkowania swojego życia. Świadomość wprowadzenia porządku niektórym bardzo pomaga.
- Nie ignoruj potrzeby rozmów na tematy ostateczne. Naturalne jest, że są to trudne i bolesne rozmowy, ale też świadczą o zaufaniu, jakim obdarza Cię Twój bliski.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 373

25

Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki,
Andrzej Jakubowiak

Przyszłość terapii szpiczaka na podstawie analizy badań klinicznych faz I, II i III. Gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy w ciągu najbliższych 10 lat?

The future of therapy of multiple myeloma based on analysis of phase I, II, and III clinical trials. Where are we now and where are we heading in the next 10 years?

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 374

Streszczenie

Opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat wyniki badań klinicznych pokazały wysoką skuteczność „nowych" leków – talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu – w terapii szpiczaka. Ponadto kojarzenie tych „nowych" leków z sobą i tradycyjnymi cytotoksycznymi lekami przeciwszpiczakowymi jest nie tylko bezpieczne, ale także skuteczniejsze. Częściowe odpowiedzi są teraz obserwowane nawet u 100% chorych, a całkowite i niemal całkowite odpowiedzi u ponad 50% pacjentów ze szpiczakiem. Co ważniejsze, poprawa odpowiedzi na początkowe leczenie jest związana z wydłużeniem czasu jej trwania oraz czasu całkowitego przeżycia. Wydaje się, że zwiększenie proporcji pacjentów osiągających całkowitą lub niemal całkowitą remisję w leczeniu początkowym odegrało istotną rolę w poprawie wyników terapii. Wykazano także, że leczenie podtrzymujące po początkowym istotnie przedłuża długość odpowiedzi oraz czas przeżycia. Ciągle wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Nadal nie ma jednego standardu terapeutycznego dla leczenia początkowego, zarówno dla chorych kwalifikujących się, jak i niekwalifikujących się do transplantacji. Oczekuje się, że toczące się badania pomogą w lepszym określeniu strategii terapii pierwszoliniowej, w tym także roli samej chemioterapii mieloablacyjnej w erze „nowych" leków. Główne wysiłki prowadzonych obecnie i najbliższych badań są skoncentrowane na rozwoju „nowszych" leków w leczeniu szpiczaka. Spośród wielu obecnie badanych leków najbardziej obiecujące wydają się karfilzomib, pomalidomid i HuLuc63. Przy uznaniu heterogeniczności choroby ważną częścią najbliższych wysiłków będzie indywidualizacja terapii w oparciu o podtyp szpiczaka, czynniki rokownicze, jak również wiek chorego i choroby towarzyszące. Dynamika postępu w leczeniu szpiczaka na przestrzeni ostatnich lat daje szansę na to, że w niedalekiej przyszłości uda się osiągnąć „przewlekłość" choroby u większości pacjentów, a u części z nich jej „wyleczalność".

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

Abstract

Results of clinical studies published within the last 10 years showed high effectiveness of „new" drugs, thalidomide, bortezomib and lenalidomide, in treatment of multiple myeloma. Moreover, combinations of these novel drugs, with themselves and with traditional cytotoxic anti-myeloma agents, are not only safe but also more effective. Partial responses are now observed in up to 100% of patients and complete and near complete responses in more than 50% of patients with myeloma. Importantly, novel agents contribute to improvements of progression-free survival and overall survival. It appears that the increase of the proportion of patients with complete or near complete responses to initial treatment played an important role in improving treatment outcomes. Also, number of studies demonstrated that maintenance therapy after initial treatment prolongs duration of response and survival. Many questions remain still unanswered. There is no established standard of initial treatment of myeloma. It is anticipated that ongoing studies will help to better define the strategy of the first line therapy, especially in transplant candidates, but also the role of transplantation itself, in the era of „new" drugs. Main current and future efforts are focused on the development of „newer" drugs for the treatment of myeloma. Among most promising are carfilzomib, pomalidomide and HuLuc63. Because of an increasing recognition of the heterogeneity of the disease, an important portion of efforts will be focused on individualized therapy, based on the subtype myeloma, prognostic factors, as well as patient age and co-morbidities. Considering the dynamics of progress in the treatment of myeloma in the past several years, there is a good chance that we will achieve „chronicity" of the disease in most and „curability" in a proportion of patients with myeloma in a near future.

Key words: multiple myeloma, clinical trials, thalidomide, bortezomib, lenalidomide.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 375

WSTĘP

Szpiczak mnogi ciągle pozostaje chorobą najczęściej nieuleczalną. Jednak wprowadzenie nowych leków, najpierw talidomidu, a następnie bortezomibu (Velcade®) oraz lenalidomidu (Revlimid®) w sposób istotny zmieniło przebieg choroby [Cavo 2005, Dimopoulos 2007, Richardson 2002, Richardson 2007c, San Miguel 2008]. Do lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku żadne metody leczenia z wyjątkiem chemioterapii wysokodawkowej nie wydłużały w sposób istotny życia chorym ze szpiczakiem – w porównaniu z klasyczną, mało efektywną chemioterapią według schematu MP (melfalan, prednizon). Ostatnia dekada przyniosła bezprecedensowy postęp w leczeniu tej choroby (ryc. 25.1). Złożyło się na to wiele czynników: (1) rozwój podstawowej wiedzy o szpiczaku, (2) intensywna analiza nowych cząstek w badaniach przedklinicznych oraz (3) konsekwentne wprowadzanie obiecujących związków do badań klinicznych i ich szybka rejestracja. Co najważniejsze, ten postęp jest mierzalny wydłużeniem życia chorych ze średnio 3 lat w końcu ubiegłego dziesięciolecia do obecnie 6–7, a nawet 10 lat [Kumar 2008, Nair 2010].

Liczba obecnie prowadzonych badań klinicznych nad szpiczakiem przekracza 1000, a liczba analizowanych cząstek – ponad 100. O ile nie należy się spodziewać, by większość z badanych związków weszła do praktyki klinicznej, o tyle prowadzone badania zapewne zmienią podejście do leczenia w najbliższych latach – w sposób podobny lub nawet bardziej rewolucyjny niż to miało miejsce w ciągu ostatnich 10 lat. Aktualne informacje dotyczące prowadzonych badań klinicznych można znaleźć na stronie internetowej amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia [http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=myeloma].

Wykorzystane poniżej skróty są powszechnie znane, ale dla zasady należy przypomnieć ich rozwinięcia: OS (*overall survival*) – całkowite przeżycie, TTP (*time to progression*) – czas do progresji, PFS (*progression free survival*) – czas wolny od progresji, EFS (*event free survival*) – czas wolny od zdarzeń, CR (*complete response*) – remisja całkowita, VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra remisja częściowa, PR (*partial response*) – remisja częściowa, MR (*minimal response*) – odpowiedź minimalna, ORR (*overall response rate*) – całkowity odsetek odpowiedzi, obejmujący CR + PR, CBR (*clinical benefit response*) – klinicznie istotna odpowiedź, obejmująca CR + PR + MR.

NOWE LEKI I POSTĘP W LECZENIU SZPICZAKA

Trzy nowe leki: talidomid, bortezomib i lenalidomid (według kolejności wprowadzenia do badań klinicznych), odegrały i odgrywają kluczową rolę w postępie w leczeniu szpiczaka. Pomimo różnic cechą wspólną i nową w porównaniu z poprzednimi lekami jest

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 376

zdolność tych trzech „nowych" leków do atakowania komórek szpiczaka nie tylko bezpośrednio, ale również poprzez wpływ na mikrośrodowisko. Szczegółowe omówienie aktywności i mechanizmu działania tych leków zostało przedstawione w poprzednich rozdziałach. Poniższe zestawienie przedstawia kolejne badania kliniczne, reprezentujące kroki milowe w rozwoju tych leków, i ich wpływ na leczenie szpiczaka.

Pierwsze badania kliniczne z nowymi lekami

Pierwszym i nadal powszechnie stosowanym lekiem z grupy „nowych" leków jest talidomid, należący do leków immunomodulujących (IMiD). Jednym z pierwszych badań wykazujących skuteczność talidomidu było badanie, w którym wzięło udział 86 chorych z nawrotowym szpiczakiem. Chorzy byli leczeni talidomidem w początkowej dawce 200 mg dziennie z dawką maksymalną 800 mg. 32% chorych odpowiedziało na leczenie, uzyskując co najmniej MR, podczas gdy u 8 z nich uzyskano ponad 90% redukcję choroby (2 z nich uzyskało CR). Roczne OS i EFS wyniosły odpowiednio 22% i 58% [Singhal 1999]. Dla zastosowania talidomidu u chorych pierwotnie nieleczonych istotną rolę odegrała retrospektywna analiza dwóch badań przeprowadzonych w 1999 oraz w 2004 roku, w których w sumie wzięło udział 200 chorych. W badaniach tych porównywano skuteczność leczenia talidomidem w połączeniu z deksametazonem (Thal-Dex) ze standardową chemioterapią VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon) u chorych kwalifikowanych do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej transplantacją macierzystych komórek hematopoetycznych. Wykazano wówczas znaczącą przewagę schematu Thal-Dex, po którym liczba odpowiedzi (co najmniej PR) wynosiła 76%, podczas gdy u chorych leczonych według schematu VAD jedynie 52%. Leczenie Thal-Dex było także związane z szybszą redukcją choroby [Cavo 2005]. Wyniki tych badań przyczyniły się do ogłoszenia przez Vincenta Rajkumara na łamach „Blood" „śmierci chemioterapii VAD" i całkowicie zmieniły podejście do leczenia szpiczaka mnogiego [Rajkumar 2005a].

Kolejnym lekiem, który zrewolucjonizował leczenie, jest bortezomib (Velcade®), pierwszy lek z nowej klasy inhibitorów proteasomu. Obiecujące badania I fazy [Aghajanian 2002, Orlowski 2002] doprowadziły do badań II i III fazy, które z kolei umożliwiły jedną z najszybszych w historii FDA rejestracji leku dla chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem. Były to badania: SUMMIT [Richardson 2003], CREST [Jagannath 2004] oraz APEX [Richardson 2007c]. Badanie SUMMIT (*study of uncontrolled myeloma management with proteasome inhibition therapy*) oraz badanie CREST (*clinical response and efficacy study of bortezomib in the treatment of refractory myeloma*) były badaniami II fazy oceniającymi skuteczność bortezomibu w monoterapii z możliwością dołączenia do terapii deksametazonu w przypadku oporności po 4 lub progresji po 2 cyklach monoterapii. W badaniu SUMMIT wzięło udział 202, a w badaniu CREST – 54 chorych. Odpowiedzi na leczenie dawką 1,3 mg/m^2 były podobne: stwierdzono odpowiednio: 35% i 37% całkowitych odpowiedzi (co najmniej PR) oraz 50% i 62% po dodaniu deksametazonu. W randomizowanym badaniu APEX (*assessment of proteasome inhibition for extending remissions*), w którym wzięły udział 333 osoby z opornym szpiczakiem, wykazano dłuższy OS (29,8 miesiąca) w grupie, w której obok deksametazonu stosowano bortezomib, w porównaniu z chorymi, u których stosowano deksametazon w monoterapii (23,7 miesiąca) [Richardson, 2007c].

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 377

Następnym lekiem wprowadzonym do badań niemal równolegle z bortezomibem był lenalidomid (Revlimid®), drugi lek z grupy IMiD. Jego wprowadzenie było podyktowane korzystniejszym profilem toksyczności – głównie zmniejszeniem nasennych i neurotoksycznych skutków obserwowanych przy stosowaniu talidomidu. Wysoką skuteczność terapii lenalidomidem u chorych z opornym szpiczakiem wykazano w badaniu przeprowadzonym na grupie 27 chorych, uzyskując redukcję choroby o co najmniej 25% u 71% z nich, z czego 11 chorych uprzednio leczono talidomidem [Richardson 2002]. W podobnym badaniu II fazy wzięło udział 70 chorych, których leczono lenalidomidem w monoterapii lub – w przypadku nieuzyskania co najmniej MR po 2 cyklach leczenia – w skojarzeniu z deksametazonem. Deksametazon dołączono u 68 chorych i w tej grupie co najmniej MR uzyskano u 29% chorych, a odpowiedź w całej badanej grupie wyniosła 25% [Richardson 2006]. W dużym badaniu III fazy przeprowadzonym na grupie 351 chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim u ponad 60% chorych leczonych lenalidomidem i deksametazonem (schemat Rev-Dex) wykazano odpowiedź na leczenie (co najmniej PR), podczas gdy u chorych leczonych tylko deksametazonem odsetek ten wynosił 24, co miało także przełożenie na dłuższy TTP oraz OS [Dimopoulos 2007]. Analogiczne badanie przeprowadzone w Ameryce Północnej na grupie 363 chorych wykazało prawie identyczne wyniki. 61% chorych leczonych według schematu Rev-Dex uzyskało co najmniej PR, podczas gdy w ramieniu z placebo odpowiedź uzyskało jedynie 19,9% chorych. Miało to również przełożenie na średni czas przeżycia (odpowiednio: 29,9 i 20,2 miesiąca) [Weber 2007a]. Badania te umożliwiły rejestrację przez FDA i EMEA lenalidomidu do leczenia postaci opornych i nawrotowych szpiczaka mnogiego.

Powyższe badania udowodniły nie tylko, że nowe leki są aktywne, ale że przedłużają życie, co utorowało drogę dalszym badaniom.

Leczenie skojarzone z użyciem nowych leków

Badania przedkliniczne sugerowały, że nowe leki mogą zwiększyć aktywność lub pokonywać oporność tradycyjnych leków cytostatycznych. Najbardziej sugestywnym przykładem przeniesienia tych obserwacji do kliniki była ocena skuteczności kombinacji bortezomibu z liposomalną doksorubicyną. Na podstawie badań przedklinicznych [Mitsiades 2003] Orlowski i wsp. pokazali znaczącą aktywność tej kombinacji w badaniu fazy I [Biehn 2007]. Badanie to utorowało drogę do badania III fazy, oceniającego skuteczność połączenia bortezomibu z liposomalną doksorubicyną (Doxil®, w Polsce Caelyx) u chorych z nawrotowym szpiczakiem. W randomizowanym badaniu III fazy wzięło udział 646 chorych. Odsetek odpowiedzi w obu ramionach był podobny (PR w ramieniu bez doksorubicyny stwierdzono u 41% chorych, zaś w ramieniu leczenia skojarzonego – u 44%), natomiast czas trwania odpowiedzi w ramieniu dwulekowym był istotnie dłuższy (7 i 10,2 miesiąca), podobnie jak czas do progresji (6,5 i 9,3 miesiąca), jednak przy istotnie wyższej toksyczności (odsetek istotnych objawów ubocznych wyniósł odpowiednio 64% oraz 80% i obejmował głównie mielosupresję) [Orlowski 2007]. Badanie to udowodniło, że kombinacja nowego leku z jednym z leków tradycyjnych może przedłużyć życie ponad efekt osiągnięty po zastosowaniu nowego leku w monoterapii. Wyniki tego badania pozwoliły na zaaprobowanie kombinacji bortezomibu z liposomalną doksorubicyną w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego. Ponadto badanie to otworzyło drogę zastosowaniu schematów dwulekowych i wielole-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 378

kowych w leczeniu zarówno nieleczonego, jak i nawrotowego szpiczaka. Badane połączenia to m.in.: VDD (bortezomib, liposomalna doksorubicyna, deksametazon), PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon), RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Skuteczność wymienionych kombinacji, zwłaszcza w pierwszej linii leczenia jest bardzo wysoka (PR 86–100%, VGPR 33–58%, CR/nCR 19–64%). Przykłady tych kombinacji i ich wysokiej aktywności są podane w tab. 25.1. Ponadto należy podkreślić, że powyższe chemioterapie nie mają zwykle niekorzystnego wpływu na mobilizację i kolekcję komórek hematopoetycznych. Nie wykluczają więc auto-PBSC, chociaż ze względu na możliwe niepowodzenie kolekcji zaleca się jej przeprowadzenie po 4. cyklu chemioterapii [Kumar 2009a].

BADANIA KLINICZNE W NIELECZONYM SZPICZAKU

Zarejestrowane obecnie „nowe" leki w szpiczaku, takie jak: talidomid, lenalidomid oraz bortezomib, są poddawane szczegółowej analizie w badaniach II i III fazy oceniających skuteczność zarówno wzajemnego kojarzenia tych leków, jak i kojarzenia ze standardowymi lekami cytostatycznymi celem usankcjonowania optymalnego postępowania terapeutycznego. Od wprowadzenia w końcu ubiegłej dekady terapii wysokodawkowej leczenie chorych ma inną strategię u kandydatów na terapię wysokodawkową, a inną u pacjentów, którzy ze względu na wiek i/lub choroby towarzyszące nie są kandydatami do takiej terapii. W konsekwencji badania nad nowymi lekami i nowymi kombinacjami przebiegają zasadniczo osobno dla tych dwóch grup pacjentów.

Badania nad leczeniem pierwszoliniowym u pacjentów, którzy nie są kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej

Szereg badań III fazy porównywało kombinacje melfalanu z prednizonem (MP) z kombinacją MP plus talidomid (MPT). W badaniu IFM 99–06 przeprowadzonym na grupie 447 chorych w wieku 65–75 lat wykazano, że stosowanie schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) skutkuje dłuższym średnim czasem przeżycia (51,6 miesiąca) w porównaniu ze schematem MP (33,2 miesiąca), a także, co istotne, w porównaniu ze zredukowaną (melfalan 100 mg) chemioterapią wysokodawkową (38,3 miesiąca) [Facon 2007]. Podobne wyniki uzyskano w późniejszym badaniu, w którym brali udział chorzy starsi niż 75-letni [Hulin 2007]. Skuteczność dodania talidomidu do schematu MP potwierdziła także metaanaliza pięciu badań klinicznych, w których w sumie wzięło udział 1571 chorych [Kapoor 2009]. Jednak dwa inne badania nie wykazały różnicy w przeżywalności między MP i MPT [Gulbrandsen 2008, Wijermans 2008].

Kolejnym bardzo ważnym badaniem było badanie VISTA (*velcade as initial standard therapy in multiple myeloma*) [San Miguel 2008]. W badaniu wzięło udział 682 chorych wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej autotransplantacją macierzystych komórek krwiotwórczych. Porów-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 379

nanie standardowej chemioterapii MP do polichemioterapii zawierającej bortezomib (VMP) wykazało znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie zawierające bortezomib. W ramieniu VMP odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 71% i aż 30% chorych uzyskało CR, podczas gdy w ramieniu MP jedynie odpowiednio 35% i 4%. U chorych, u których uzyskano odpowiedź, a którzy byli leczeni z użyciem bortezomibu, obserwowano także dłuższy czas trwania odpowiedzi, wynoszący 19,9 miesiąca w porównaniu z 13,1 miesiąca dla ramienia MP. Wstępna analiza badania wykazała istotnie wyższą skuteczność schematu VMP, co doprowadziło do zamknięcia ramienia MP i rejestracji bortezomibu do leczenia pierwszoliniowego.

W podobnym randomizowanym, podwójnie ślepym badaniu z użyciem placebo, w którym wzięło udział 459 chorych w wieku powyżej 65 lat z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, oceniano skuteczność dołączenia do schematu MP lenalidomidu (MPR), z następową randomizacją do leczenia podtrzymującego lenalidomidem w ramieniu MPR (MPR-R) lub obserwacją. Wyniki badania wykazały większą aktywność ramienia MPR-R (ORR 77%, w tym CR 18%) niż w ramieniu MPR (odpowiednio: 67 i 13%) i w ramieniu MP (49 i 5%), a uzyskane wyniki miały wpływ na dłuższe PFS w poszczególnych ramionach badania. Co ważne, leczenie podtrzymujące było dobrze tolerowane [Palumbo 2009b].

Wydaje się zatem, że schemat trzylekowy u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej będzie stanowić standard terapeutyczny.

Badania nad leczeniem pierwszoliniowym u kandydatów do chemioterapii wysokodawkowej

Rola nowych kombinacji leków w leczeniu pierwszoliniowym jest obecnie intensywnie oceniana w badaniach randomizowanych. Poprzednie analizy znaczenia indukcji przed transplantacją autologiczną z okresu przed wprowadzeniem „nowych" leków sugerowały, że odpowiedź na początkowe leczenie nie ma istotnego wpływu na PFS i OS [Durie 2004]. Porównanie schematów TD i VAD wydaje się potwierdzać te obserwacje [Macro 2006]. Jednak dwa kolejne badania zdają się prowadzić do zmiany tego poglądu. W pierwszym z nich porównywano wpływ indukcji przy użyciu standardowej chemioterapii VAD ze skojarzeniem bortezomibu z deksametazonem z następową autotransplantacją. Uzyskano lepsze wyniki w ramieniu z bortezomibem (co najmniej VGPR u 39% chorych) w porównaniu z ramieniem VAD (co najmniej VGPR u 16% chorych). Wyższy odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej VGPR, utrzymywał się także po auto-PBSCT (VGPR odpowiednio 61% i 44%) [Harousseau 2009]. Podane obserwacje odnotowano także w innym badaniu, w którym porównywano skuteczność leczenia schematem dwulekowym (Thal-Dex) ze schematem trzylekowym (VTD) z odsetkiem VGPR i CR po indukcji odpowiednio: 31% i 5% w grupie Thal-Dex oraz 62% i 19% w grupie VTD. Korzyści z głębszej redukcji choroby po fazie indukcji utrzymywały się także po auto-PBSCT. W ramieniu Thal-Dex odsetek VGPR i CR po transplantacji wyniósł odpowiednio 65% i 32%, a w ramieniu VTD – 80% i 44%. Wyższość ramienia VTD skutkowała także wydłużeniem PFS [Cavo 2009b]. W innym badaniu, w którym wzięło udział 354 chorych leczonych nowymi lekami, udowodniono, że stopień odpowiedzi na leczenie przed auto-PBSCT ma wpływ nie tylko na lepsze końcowe wyniki autotransplantacji, ale także na czas utrzymywania się odpowiedzi [Dingli 2009]. Wydaje się więc, że nowe leki nie tylko zwiększają odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszoli-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 380

niowe, ale także zwiększają skuteczność chemioterapii wysokodawkowej, co ma wpływ na PFS i jak się sądzi – a co nie zostało jeszcze, ze względu na ciągle krótki okres obserwacji wykazane – także na OS.

Niezwykle obiecujące wyniki stosowania nowych leków stawiają rolę autotransplantacji w nowym świetle. Czy w erze nowych leków powinna się ona odbywać jako istotny element leczenia pierwszoliniowego, czy raczej powinna być zarezerwowana dla przypadków progresji choroby? Wydaje się, że na odpowiedź na to pytanie jest jeszcze za wcześnie, chociaż w badaniu, w którym wzięło udział 382 chorych leczonych w pierwszej linii według schematu Rev-Dex lub Thal-Dex, wykazano, że opóźnienie transplantacji autologicznej do czasu progresji szpiczaka nie wpływa na OS [Kumar 2009b]. Podobne są wyniki badania II fazy, w którym wzięło udział 49 chorych z nieleczonym wcześniej szpiczakiem, którzy byli leczeni bortezomibem (+/– deksametazon). Jednym z wniosków z tych badań był brak wpływu transplantacji autologicznej na całkowite przeżycie [Jagannath 2009a]. Aby lepiej ocenić rolę transplantacji w dobie nowych leków, badacze europejscy i amerykańscy połączyli wysiłki w inicjowanym w czasie pisania tego rozdziału międzynarodowym randomizowanym badaniu, do którego będą rekrutowani chorzy kwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej transplantacją macierzystych komórek hematopoetycznych. Chorzy będą przez pierwsze 3 cykle leczeni chemioterapią według schematu RVD, a następnie randomizowani do auto-PBSCT z następowym leczeniem podtrzymującym z lenalidomidem lub tylko leczeni lenalidomidem bez auto-PBSCT.

Leczenie podtrzymujące

Kolejny problem stanowi pytanie dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego, zarówno u chorych, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii mieloablacyjnej, jak i u chorych po autotransplantacji. W pierwszej grupie szereg ostatnich badań wykazał lub sugerował wpływ leczenia podtrzymującego na dłuższy okres remisji i całkowitego przeżycia. W badaniu prezentowanym na sesji plenarnej ASH 2009, w którym wzięło udział 254 chorych niekwalifikowanych do chemioterapii mieloablacyjnej, oceniono skuteczność dwóch schematów indukujących: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i VTD (bortezomib, talidomid, prednizon) z następową randomizacją do leczenia podtrzymującego VP lub VT. Podobny odsetek odpowiedzi (ORR w ramieniu VMP wyniósł 80%, a w ramieniu VTD – 81%) z podobnie wysokim dwuletnim OS w każdym z ramion (wynoszącym odpowiednio: VMP-VP: 88%, VMP-VT: 88%, VTD-VP: 81%, VTD-VT: 84%) dowodzi wysokiej skuteczności leczenia podtrzymującego [Mateos 2009]. Rola lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym była również oceniana we wspominanym badaniu, w którym jedna grupa pacjentów otrzymała leczenie indukujące MPR, a następnie leczenie podtrzymujące z lendalidomidem lub placebo [Palumbo 2009b]. W innym badaniu w grupie 511 chorych, których randomizowano do dwóch grup: leczonych według schematu VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid) z następowym leczeniem podtrzymującym VT lub VMP bez leczenia podtrzymującego, badanie wykazało większy odsetek odpowiedzi w ramieniu czterolekowym (ORR odpowiednio 89 i 81%) oraz większym, trzyletnim odsetkiem chorych bez progresji (PFS odpowiednio 60 i 42%), co sugeruje albo wyższość indukcji z czterema lekami (VMPT) w porównaniu z trzema lekami (VMP), albo wyższość leczenia podtrzymującego talidomidem u pacjentów niekwalifikujących się do terapii mieloablacyjnej [Palumbo

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 381

2009a]. Podobne wyniki uzyskano po analizie wpływu leczenia podtrzymującego talidomidem po auto-PBSCT, wykazując istotnie wyższy odsetek PFS w czterdziestomiesięcznej obserwacji. PFS wyniósł 70% w ramieniu z leczeniem podtrzymującym i 50% bez leczenia podtrzymującego [Attal 2004]. W innym badaniu, w którym po transplantacji chorych leczono talidomidem i prednizonem przez 12 miesięcy, wykazano wpływ takiego postępowania na wydłużenie w trzyletniej obserwacji nie tylko PFS, ale także OS (w ramieniu bez leczenia podtrzymującego OS wyniosło 86%, podczas gdy bez leczenia podtrzymującego – 75%) [Spencer 2009b]. Skuteczność leczenia konsolidacyjnego z bortezomibem u chorych poddanych autotransplantacji wykazano w badaniu, w którym wzięło udział 33 chorych. Wykazano w nim, że odsetek CR w ramieniu, w którym chorzy otrzymali konsolidacyjne leczenie bortezomibem, był istotnie wyższy (49%) w stosunku do grupy, w której nie stosowano leczenia podtrzymującego (33%), z istotnie mniejszym odsetkiem progresji w ramieniu z konsolidacją (6 i 12%) [Mellqvist 2009]. Wydaje się zatem, że leczenie podtrzymujące w najbliższej przyszłości będzie stałym elementem terapii chorych leczonych schematami pierwszoliniowymi i dotyczyć to zapewne będzie zarówno chorych poddanych auto-PBSCT, jak i tych, którzy nie byli poddani tej procedurze.

KIERUNKI DALSZEGO ROZWOJU

Nowe kombinacje czterolekowe

Korzystne efekty schematów trzylekowych stanowiły przesłankę do rozpoczęcia analizy wpływu schematów czterolekowych na odsetek odpowiedzi. Tym bardziej że spodziewany lepszy efekt w postaci głębszej redukcji choroby, jak pokazano w kilku badaniach, ma wpływ na PFS i – jak się sądzi – także na OS. Wydaje się, że kluczowe dla chorych jest uzyskanie co najmniej 90% redukcji choroby (VGPR) [Jakubowiak 2009b, van de Velde 2007]. Jak wykazały ostatnie badania, skuteczność takich schematów jak: RVDD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon, liposomalna doksorubicyna), VDCR (bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid, lenalidomid), VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid), jest bardzo wysoka. Analizy mające ocenić, który z tych schematów jest optymalny, ciągle trwają. Wydaje się jednak, że powinien on zawierać szkielet złożony z leku immunomodulującego (talidomid lub lenalidomid), inhibitora proteasomu (jak dotąd tylko bortezomib), glikokortykosteroidu (deksametazon lub prednizon), a czwartym lekiem byłby jeden lek niezarejestrowany (np. SAHA lub CNTO 328) bądź jeden z klasycznych leków przeciwnowotworowych (melfalan, doksorubicyna).

Indywidualizacja leczenia

Badania podstawowe wykazały jednoznacznie, że szpiczak jest chorobą niejednorodną, którą można podzielić za względu na zmiany cytogenetyczne i różną ekspresję genów [Avet-Loiseau 2007, Rajkumar 2005b, Zhou 2009b]. Ta niejednorodność wyraźnie

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 382

wpływa na różną prognozę i przeżycie chorych, nawet przy użyciu najbardziej agresywnych strategii leczenia [Nair 2010]. Ważnym wnioskiem z szeregu ostatnich badań był fakt, że chorzy z poszczególnych grup ryzyka cytogenetycznego różnie odpowiadają na określone schematy terapeutyczne. W tym zakresie istotnym osiągnięciem były obserwacje, że bortezomib niweluje negatywny wpływ cytogenetycznych czynników ryzyka, takich jak del(13), t(4;14) i t(14;16) [Barlogie 2008, Cavo 2009a, Mateos 2008, Mateos 2009]. Dane na temat talidomidu w poszczególnych grupach ryzyka szpiczaka są ograniczone, ale wydaje się, że chorzy z tymi zaburzeniami cytogenetycznymi pozostają chorymi obarczonymi wysokim ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego [Cavo 2009b]. Lenalidomid wydaje się eliminować niekorzystną prognozę w małej proporcji pacjentów z niektórymi zmianami cytogenetycznymi [Reece 2009]. Intensywne badania mające na celu stworzenie kompleksowego systemu markerów do indywidualizacji terapii są w toku [Dytfeld 2009, Hari 2007, Shaughnessy 2007, Zhan 2008].

Nowe generacje leków niezarejestrowanych

Mimo bardzo dobrych wyników badań z użyciem nowych leków choroba nadal pozostaje nieuleczalna i ciągle potrzebne są „jeszcze nowsze" leki.

Szersze poznanie biologii szpiczaka mnogiego otworzyło drogę badaniom wpływu cząstek hamujących poszczególne wewnątrzkomórkowe lub zewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Część z tych cząstek przeszło do fazy badań klinicznych, co może doprowadzić do szybkiego pojawienia się na rynku „jeszcze nowszych" leków o aktywności przeciwszpiczakowej. Z racji bardzo dużej liczby badanych związków przedstawiono tylko wybrane.

Nowe leki z grupy IMiD

Trzecim, niedostępnym jeszcze lekiem immunomodulującym, jest pomalidomid (Actimid, CC-4047). Substancja ta wykazuje podobną aktywność jak lenalidomid i talidomid, chociaż mechanizm działania, podobnie jak pozostałych leków z tej grupy, nie jest do końca wyjaśniony. Badanie I fazy przeprowadzone na 24 chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni pomalidomidem w monoterapii, wykazało dobrą tolerancję leczenia oraz jego wysoką skuteczność. Co najmniej 25% redukcję stężenia białka monoklonalnego uzyskano u 67% chorych i aż u 17% chorych uzyskano remisję całkowitą [Schey 2004]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu II fazy, w którym badano skuteczność połączenia pomalidomidu z deksametazonem u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem. W badaniu wzięło udział 60 chorych. U 63% z nich uzyskano odpowiedź (co najmniej PR), a u 33% – VGPR. Ważnym spostrzeżeniem był fakt, że uzyskana odpowiedź została stwierdzona u 37% chorych opornych na talidomid, 40% opornych na lenalidomid i 60% – na bortezomib, co otwiera przed tym lekiem wiele możliwości terapeutycznych [Lacy 2009].

Nowe leki z grupy inhibitorów proteasomu

Innym obiecującym inhibitorem proteasomu jest karfilzomib (PR-171), który wydaje się najbliżej rejestracji spośród innych badanych leków przeciwszpiczakowych. Karfilzomib hamuje proteasom – w odróżnieniu od bortezomibu – w sposób nieodwracalny, a poprzez swoistą aktywność związaną z inną niż bortezomib strukturą (opartą na szkielecie ketoepoksydowym) wywiera wpływ tylko na proteazy proteasomu (zwłaszcza chy-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 383

motrypsynę). W badaniach *in vitro* wykazano wysoką skuteczność indukowania przez karfilzomib apoptozy w komórkach szpiczaka, także w warunkach oporności na bortezomib [Demo 2007, Kuhn 2007, Stapnes 2007], co potwierdziły badania I fazy [Alsina 2007, O'Connor 2009]. W badaniu, w którym karfilzomib podawany był w systemie pięciodniowym, u 8 na 19 chorych z opornym szpiczakiem rozpoznano co najmniej 25% redukcję białka monoklonalnego, a średni czas odpowiedzi wynosił rok, co zważywszy na fakt, iż byli to chorzy uprzednio leczeni licznymi chemioterapiami (4–10), także zawierającymi bortezomib, należy uznać za rezultat wysoce obiecujący. W badaniach II fazy przeprowadzonych także na chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem potwierdzono wysoką skuteczność tego leku w monoterapii. Na 39 chorych opornych na bortezomib i co najmniej jeden lek immunomodulujący odpowiedź (przynajmniej 25% redukcję masy guza) uzyskano u 10 chorych [Jagannath 2008]. W podobnym badaniu, w którym karfilzomibem leczonych było 29 chorych, co najmniej PR uzyskano u 13 (54%) z nich [Vij 2008]. Odpowiedź na leczenie karfilzomibem w obu badaniach obserwowano zwykle szybko (po pierwszym lub drugim cyklu). Co ważne, nie obserwowano narastania neuropatii, która jako jedno z poważniejszych powikłań po leczeniu bortezomibem i talidomidem ogranicza długotrwałe stosowanie tych leków. Wstępne wyniki badań II fazy stosowania karfilzomibu w monoterapii przeprowadzonych na 56 chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem nieleczonych wcześniej bortezomibem potwierdziły jego wysoką skuteczność. Co najmniej 25% redukcję białka M (MR) stwierdzono u 63% chorych (u 45% chorych stwierdzono PR) [Wang 2009]. Analogiczne badanie, w którym wzięło udział 35 chorych, u których stwierdzono wcześniej oporność na bortezomib, także potwierdziło wysoką skuteczność karfilzomibu (u 30% uzyskano co najmniej MR) [Siegel 2009b]. Skuteczność karfilzomibu jest obecnie testowana w badaniach I i II fazy w leczeniu skojarzonym, także u chorych wcześniej nieleczonych. Istnieje także cząsteczka analogu karfilzomibu (PR-047) dostępna w postaci doustnej, która po wstępnych badaniach przedklinicznych na zwierzętach wejdzie niebawem w fazę badań klinicznych [Muchamuel 2009, Zhou 2009a].

Salinosporamid A (NPI-0052) to kolejny związek wykazujący aktywność hamowania proteasomu. Co więcej, odmienna od bortezomibu budowa chemiczna oraz szeroka zdolność hamowania wszystkich trzech aktywności proteolitycznych proteasomu sprawiają, że aktywność salinosporamidu stwierdzono także w przypadkach uprzedniej oporności na bortezomib [Feling 2003]. Zostało to udowodnione zarówno w badaniach przedklinicznych [Chauhan 2006], jak i klinicznych. W dwóch badaniach I fazy, w których wzięło udział 27 i 44 chorych, opornych także na bortezomib, ustalono wstępnie najlepiej tolerowaną dawkę leku (0,7 mg/m^2). Co istotne, nie stwierdzono neuropatii oraz małopłytkowości będących jednymi z głównych powikłań leczenia bortezomibem, co otwiera szerokie i obiecujące możliwości terapeutycznego zastosowania leku w przyszłości [Richardson 2009a, Spencer 2009a].

Związki alkilujące

Jedną z badanych substancji – lek stosowany był już w latach 60. XX wieku w dawnym NRD – z tej „starej" grupy leków jest bendamustyna. Budowa chemiczna jest zbliżona do związków alkilujących oraz do analogów puryn, przy czym w badaniach *in vitro* nie wykazano krzyżowej oporności z innymi cytostatykami [Diehl 2002]. Bendamustyna, która została niedawno zaakceptowana przez FDA do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, jest także poddawana ocenie w II fazie badań klinicznych w szpiczaku mnogim. Skuteczność bendamustyny podawanej łącznie z prednizonem była porów-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 384

nywana ze standardową chemioterapią MP w randomizowanym badaniu III fazy u chorych wcześniej nieleczonych. Badanie wykazało wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi w ramieniu z bendamustyną (ORR definiowany jako PR + CR wyniósł odpowiednio: 75 i 70%) przy znacznie wyższym odsetku całkowitych remisji (odpowiednio 32 i 13%), krótszym czasie uzyskania odpowiedzi oraz dłuższym okresie trwania odpowiedzi [Ponisch 2006]. Bardzo obiecujące wyniki uzyskano w badaniu I fazy, oceniającym skojarzenie bendamustyny z prednizonem i talidomidem (schemat BPT) u chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem, także leczonych uprzednio chemioterapią wysokodawkową. Przy dobrej tolerancji leczenia ORR uzyskano u 80% chorych, a średni czas do progresji oraz średni czas przeżycia wyniosły odpowiednio: 11 i 19 miesięcy [Ponisch 2008]. Wydaje się, że bendamustyna jest jednym z tych leków, które w najbliższym czasie uzyskają rejestrację do leczenia w szpiczaku mnogim.

Leki hamujące wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe

Złożoność sygnałów wewnątrzkomórkowych poprzez blokowanie aktywności zaangażowanych w nie białek daje możliwość wykorzystania licznych substancji o potencjalnych właściwościach hamujących rozwój szpiczaka. Poniżej wymienione zostały najbardziej obiecujące związki.

Perifosyna (KRX-0401) jest związkiem hamującym fosforylację kinazy białkowej ARK, a tym samym prowadzącym do apoptozy komórek nowotworowych. Obiecujące badania *in vitro*, wykazujące istotne działania cytotoksyczne wobec komórek szpiczaka mnogiego, także w warunkach oporności na bortezomib, otworzyły perifosynie drogę do badań klinicznych [Hideshima 2006]. Po pomyślnym zakończeniu badań I fazy lek jest obecnie poddawany ocenie w kilku badaniach klinicznych II fazy [Richardson 2007a]. Badania kliniczne wykazały umiarkowaną skuteczność perifosyny w monoterapii, natomiast wykazały jej działanie synergistyczne z deksametazonem (CBR 38%) [Richardson 2007b], lenalidomidem i deksametazonem (ORR 50%) [Jakubowiak 2008] oraz bortezomibem i deksametazonem (ORR 40%) [Richardson 2008b] u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem. Co obiecujące, połączenie perifosyny z bortezomibem było skuteczne także w przypadku wcześniejszej oporności na bortezomib [Richardson 2009b]. Perifosyna jest obecnie poddawana ocenie w fazie III badań klinicznych i należy się spodziewać jej szybkiej rejestracji w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Inne intensywnie badane substancje to sirolimus (rapamycyna), temisirolimus (CCI-779), ewerolimus (RAD001) działające poprzez hamowanie kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która integruje szereg szlaków komunikacji wewnątrzkomórkowej [Fasolo 2008, Frost 2004]. Obiecujące badania przedkliniczne umożliwiły badania kliniczne I i II fazy, które przeprowadzane jak dotąd na małych grupach wykazały skuteczność temisirolimusu w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem [Hofmeister 2009] i bortezomibem [Ghobrial 2008]. Wyniki stosowania leków z tej grupy w monoterapii są umiarkowane [Guenther 2009].

Kolejnym potencjalnym punktem zaczepienia w zwalczaniu szpiczaka mnogiego jest białko szoku termicznego HSP90. Liczne badania przedkliniczne wykazały jego hiperekspresję w komórkach szpiczaka i kluczową rolę w ich przeżyciu [Stuhmer 2008]. Skuteczność i bezpieczeństwo kilku inhibitorów HSP90 są obecnie poddawane analizie w I i II fazie badań klinicznych. Aktywność tanespimycyny (KOS-953, 17-AAG), inhibitora HSP90, była oceniana w monoterapii oraz w połączeniu z bortezomibem. Sku-

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 385

teczność monoterapii jest umiarkowana, natomiast wyniki leczenia skojarzonego są obiecujące – tym bardziej że przeprowadzone były na chorych leczonych licznymi chemioterapiami. W połączeniu z bortezomibem u chorych opornych na bortezomib ORR uzyskano u 27% chorych, natomiast u pacjentów nieleczonych wcześniej bortezomibem u 48%, przy dobrej tolerancji leczenia [Richardson 2009c], chociaż wyniki innych badań są mniej optymistyczne (CBR stwierdzono jedynie u 14% chorych) [Badros 2009]. Dobra tolerancja leczenia oraz wpływ na przełamanie oporności na bortezomib mogą umożliwić praktyczne zastosowanie tego leku w przyszłości. Z racji słabej rozpuszczalności tanespimycyny w wodzie bada się obecnie także inne związki o lepszych właściwościach farmakokinetycznych, takie jak IPI-504, które także są w fazie badań [Roue 2007].

Inhibitory deacetylazy stanowią inną grupę związków budzących duże nadzieje w walce ze szpiczakiem. Jak wiadomo, acetylacja białek histonowych reguluje ekspresję genów i tym samym wpływa na funkcje komórki. W regulacji tego procesu biorą udział dwa enzymy: acetyltransferaza (HAT) i deacetylaza (HDAC) histonowa. Hamowanie tej ostatniej, jak wykazano w badaniach przedklinicznych, hamuje rozwój oraz promuje apoptozę w komórkach szpiczaka zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym [Drummond 2005, Feng 2008, Khan 2004]. Vorinostat (SAHA, *suberoylanilide hydroxamic acid*) jest jednym z obiecujących związków będącym obecnie w I i II fazie badań klinicznych. Lek w monoterapii wykazał umiarkowaną skuteczność (na 10 chorych z opornym szpiczakiem mnogim MR stwierdzono u 1 chorego, a u pozostałych stabilizację choroby) [Richardson 2008a], ale zastosowany w skojarzeniu z bortezomibem (+/– deksametazon) [Badros 2007, Jagannath 2009b, Siegel 2009a, Weber 2007b] pozwalał na uzyskanie odpowiedzi (ORR) u 35–50% chorych z opornym szpiczakiem przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia. Bardzo obiecujące wyniki uzyskano także z badania I fazy oceniającego skojarzenie worynostatu z bortezomibem i liposomalną doksorubicyną, uzyskując 6 ORR na 7 badanych chorych z opornym szpiczakiem mnogim, także u chorych opornych na bortezomib [Voorhees 2009]. Podobne obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu leczenia skojarzonego z lenalidomidem (ORR stwierdzono u 64% chorych) [Siegel 2009c]. Ważnym atutem tego schematu jest postać doustna obu leków. Kombinacja RVD z SAHA w nieleczonym szpiczaku jest we wczesnej fazie oceny.

Innym lekiem z tej grupy będącym już w fazie badań klinicznych jest panobinostat (LBH589), który poprzez hamowanie deacetylazy histonowej hamuje szlak sygnałowy Jak2/Stat3, prowadząc tym samym do apoptozy komórki szpiczaka mnogiego [Perrone 2009]. Stosowany w monoterapii wykazał słabą aktywność przeciwszpiczakową (jedynie 2 chorych spośród 38 odpowiedziało na leczenie, uzyskując MR i VGPR) [Wolf 2008]. Lepsze wyniki uzyskano w leczeniu skojarzonym z bortezomibem (+/– deksametazon), uzyskując co najmniej MR u 5 spośród 14 chorych z oporną chorobą [Siegel 2008].

Badaniom klinicznym poddawane są również inhibitory przeciwapoptotycznych białek: Bcl-2 i Bcl-X(L), których udział w promowaniu oporności na chemioterapię w komórkach szpiczaka został udowodniony w badaniach *in vitro* [Chauhan 2007, Trudel 2007]. Badanymi związkami z tej grupy są ABT-737 oraz oblimersen (G3139). Badania kliniczne I fazy oceniające leczenie oblimersenem skojarzone z talidomidem i deksametazonem lub samym deksametazonem u chorych z opornym szpiczakiem są w toku.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 386

Leki hamujące zewnątrzkomórkowe czynniki wzrostu biorące udział w rozwoju szpiczaka

Skomplikowana transdukcja sygnału między komórkami nowotworowymi a komórkami podścieliska odgrywa kluczową rolę w patogenezie szpiczaka mnogiego. Niektóre związki hamujące zewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe są już w fazie badań klinicznych. Należą do nich inhibitory: interleukiny 6 (IL-6), CS-1, CD40 oraz inhibitory czynników angiogenezy (VEGF oraz FGF).

CNTO 328 jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-6. Jego wysoka aktywność przeciwnowotworowa w badaniach *in vitro* stała się przesłanką do rozpoczęcia badań klinicznych. CNTO 328 stosowane w monoterapii w badaniu I fazy było dobrze tolerowane, a efekty leczenia okazały się obiecujące (3 chorych uzyskało co najmniej PR, a 2 stabilizację choroby) [Kurzrock 2008]. Bardzo dobre są również wstępne wyniki terapii CNTO 328 skojarzonego z bortezomibem (+/– deksametazon) u chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem. Co najmniej PR uzyskało aż 12 chorych na 22 biorących udział w badaniu [Rossi 2008]. Badania II fazy są w toku, a badanie kombinacji RVD z CNTO 328 w nieleczonym szpiczaku jest w planach.

CS1 jest powierzchniową glikoproteiną obecną na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego odpowiedzialną za adhezję do komórek podścieliska. Humanizowane monoklonalne przeciwciało (elotuzumab, HuLuc63), które swoiście wiąże się z CS1, w badaniach *in vitro* wykazuje aktywność cytotoksyczną wobec komórek szpiczaka, także opornych na inne leki, takie jak bortezomib i worynostat [Hsi 2008, Tai 2008]. Badania te otworzyły drogę badaniom klinicznym z użyciem tego leku. Wyniki badań I i II fazy są niezwykle obiecujące. U chorych z opornym szpiczakiem po skojarzonym leczeniu elotuzumabem i bortezomibem uzyskano CBR (definiowane jako MR + PR + CR) aż u 75% z nich [Jakubowiak 2009a]. Jeszcze lepsze wyniki na podobnej grupie chorych uzyskano po leczeniu skojarzonym z lenalidomidem i deksametazonem, w którym odnotowano co najmniej 50% redukcję masy guza (PR) aż u 92% chorych [Lonial 2009]. Wydaje się, że wyniki prowadzonych badań potwierdzą wysoką skuteczność elotuzumabu i pozwolą na jego szybkie wprowadzenie do praktyki klinicznej.

Jak wykazały badania przedkliniczne, w patogenezie szpiczaka ważną rolę odgrywają czynniki warunkujące neoangiogenezę. Jednym z nich jest naczyniowośródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), którego zwiększone stężenie w surowicy koreluje z zaawansowaniem choroby i wiąże się z gorszym rokowaniem. Było to przesłanką do sprawdzenia aktywności inhibitora VEGF w badaniach I i II fazy. Niestety, uzyskane rezultaty były rozczarowujące [Zangari 2004]. Podobny brak efektu zaobserwowano w badaniach oceniających inne inhibitory angiogenezy (Zactima oraz bewacyzumab) [Callander 2009, Kovacs 2006].

Jednak dużo bardziej obiecujące są wyniki stosowania humanizowanego przeciwciała przeciw CD40 (dacetuzumab, SGN-40). Aktywacja CD40, białka obecnego na powierzchni komórki szpiczaka, zwiększa produkcję VEGF i tym samym odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby [Hayashi 2003, Tai 2002]. SGN-40 poprzez blokowanie tego mechanizmu wywiera efekt cytotoksyczny w warunkach *in vitro*, co otworzyło drogę do badań klinicznych [Tai 2004]. Badania I i II fazy oceniające stosowanie dacetuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazały bezpieczeństwo i obiecującą skuteczność, także u chorych leczonych uprzednio lenalidomidem (ORR uzyskano u 39% chorych) [Agura 2009].

Większość z prezentowanych powyżej związków, z wyjątkiem inhibitorów proteasomu, leków immunomodulujących i związków alkilujących, wykazuje umiarkowaną

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 387

lub bardzo niską skuteczność w monoterapii. Jednak skojarzenie z innymi lekami zwiększa skuteczność standardowych chemioterapii poprzez wpływ na dodatkowe szlaki sygnałowe i czyni „nowsze" leki potencjalnie użytecznymi w przyszłości. Jednak wymagane są dobrze zaplanowane badania oceniające skuteczność tych związków, gdyż retrospektywna analiza przeprowadzonych badań jest bardzo trudna. Wynika to chociażby z różnej liczby terapii u chorych włączanych do poszczególnych badań oraz różnego definiowania oporności lub wznowy choroby. Autorzy części badań za wznowę uznają progresję choroby po sześćdziesięciodniowej przerwie w leczeniu, co nie oznacza, że uprzednio stosowany bortezomib nie będzie skuteczny, co w takim przypadku komplikuje analizę skuteczności dołączenia jednego z „nowszych" związków do bortezomibu.

PODSUMOWANIE

Badania kliniczne odgrywają ogromną rolę we wprowadzaniu nowych leków do terapii. Nie tylko weryfikują, często niekorzystnie, wyniki badań przedklinicznych, ale także wykazują wysoką skuteczność leków, które w badaniach przedklinicznych nie były testowane lub w przypadku których wyniki badań były niezadowalające. Dotyczy to np. talidomidu, który – gdyby nie przypadkowe wykorzystanie jego właściwości antyangiogennych – na podstawie tylko badań przedklinicznych nie zostałby poddany klinicznej analizie przydatności w szpiczaku mnogim. Badania kliniczne zmieniły obraz choroby, ale ciągle wiele wątpliwości nie zostało rozstrzygniętych.

Dotychczasowe badania udowadniają, że uzyskana odpowiedź w leczeniu pierwszoliniowym może wpływać na długość życia, co pozostaje przecież głównym celem dla lekarza i jego pacjenta – dotychczas udowodniono to dla czasu progresji [Jakubowiak 2009b, van de Velde 2007]. Wydaje się zatem, że w najbliższej przyszłości dążenie do jak najgłębszej redukcji choroby (przynajmniej VGPR) na początku leczenia przy użyciu intensywnych schematów indukujących będzie standardem opieki, ale wymaga to potwierdzenia.

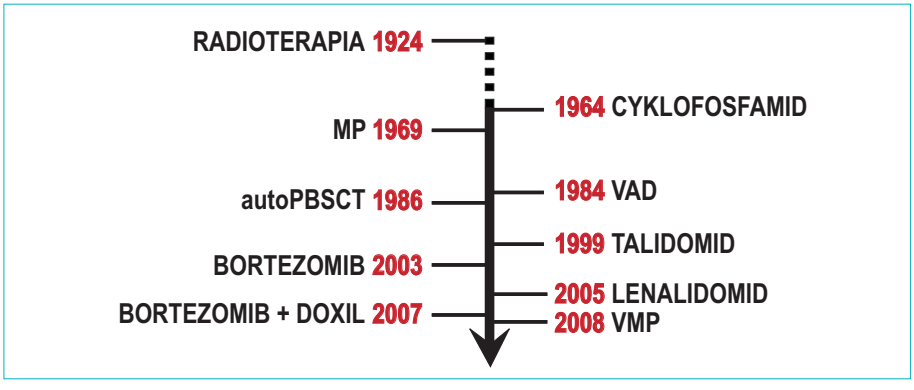
Ciągle więc pozostaje otwarte pytanie, jakiej kombinacji leków należy użyć w leczeniu pierwszoliniowym oraz czy powinien to być schemat trzylekowy czy czterolekowy. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie o rolę autotransplantacji u chorych, którzy uzyskali dobrą (co najmniej VGPR) odpowiedź po leczeniu pierwszoliniowym. Konieczne także jest określenie roli transplantacji alogenicznej, zwłaszcza u chorych młodszych z wysokim ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego i posiadających optymalnego dawcę rodzinnego. Wstępne wyniki badań klinicznych są obiecujące i wykazują wyższą skuteczność leczenia z użyciem transplantacji alogenicznej, jednak przy ciągle wysokiej śmiertelności związanej z procedurą transplantacyjną [Rosinol 2008, Rotta 2009].

Nadal nie wiemy także, czy po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stosować leczenie podtrzymujące, zmniejszające ryzyko wznowy, ale jednocześnie narażające chorego na toksyczne powikłania ze strony leków przeciwszpiczakowych. Odpowiedź na te pytania powinna być udzielona po zakończeniu prowadzonych obecnie badań klinicznych.

Należy się także spodziewać, że w najbliższej przyszłości do powszechnego użycia wejdą leki, które są w trakcie badań klinicznych II i III fazy – a wyniki części z nich są bardzo obiecujące. Zapewne będą wśród nich: bendamustyna, karfilzomib, pomalidomid, możliwe że również perifosyna i HuLuc63.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 388

Mimo wielu badań nad skutecznością i toksycznością poszczególnych schematów ciągle nie ma jednego „złotego standardu leczniczego", chociaż wiemy, że powinien on zawierać bortezomib i jeden z leków immunomodulujących. Postępowanie terapeutyczne u chorych ze szpiczakiem przez długi czas będzie podejściem indywidualnym, dostosowanym do pacjenta, opierającym się na dostępności leku, warunkach ekonomicznych, czynnikach ryzyka oraz chorobach towarzyszących, i należy ciągle dążyć do tego, by większość chorych brała udział w badaniach klinicznych.



Ryc. 25.1. Kamienie milowe w leczeniu szpiczaka mnogiego

Schemat chemioterapii	ORR (PR + CR)	CR/nCR
bortezomib/doksorubicyna/deksametazon (PAD) [Popat 2005]	95%	29%
bortezomib/talidomid/deksametazon (VTD) [Wang 2005]	89%	19%
bortezomib/Doxil/deksametazon (VDD) [Jakubowiak]	93%	43%
lenalidomid/bortezomib/deksamatazon (RVD) [Richardson]	100%	44%
bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (CyBorD) [Reeder 2007]	100%	64%

Tab. 25.1. Skuteczność chemioterapii trzylekowych w leczeniu pierwszoliniowym szpiczaka

Piśmiennictwo

Aghajanian C., Soignet S., Dizon D.S., Pien C.S., Adams J., Elliott P.J., Sabbatini P., Miller, V., Hensley M.L., Pezzulli S. i wsp. *A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies*. Clin Cancer Res 2002; 8: 2505–2511.

Agura E., Niesvizky R., Matous J., Munshi N., Hussein M., Parameswaran R.V., Tarantolo S., Whiting N.C., Drachman J.G. Zonder J.A. *Dacetuzumab (SGN-40), Lenalidomide, and Weekly Dexamethasone in*

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 389

Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Multiple Responses Observed in a Phase 1b Study. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 2870.

Alsina M., Trudel S., Vallone M., Molineaux C., Kunkel L. Goy A. *Phase 1 Single Agent Antitumor Activity of Twice Weekly Consecutive Day Dosing of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib (PR-171) in Hematologic Malignancies*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007; 110: 411.

Attal M., Harousseau J.-L., Leyvraz S., Doyen C., Hulin C., Benboubker L., Facon T., Bourhis J.-H., Garderet L., Sotto J.-J. i wsp. *Maintenance Treatment with Thalidomide after Autologous Transplantation for Myeloma: First Analysis of a Prospective Randomized Study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 99 02)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2004; 104: 535.

Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P., Charbonnel C., Garban F., Hulin C., Leyvraz S., Michallet M., Yakoub-Agha I., Garderet L. i wsp. *Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome*. Blood 2007; 109: 3489–3495.

Badros A., Philip S., Niesvizky R., Goloubeva O., Harris C., Zweibel J., Wright J., Burger A., Grant S., Baer M.R. i wsp. *Phase I Trial of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) + Bortezomib (Bort) in Relapsed Multiple Myeloma (MM) Patients (pts)*. ASH Annual Meeting Abstracts 110 2007; 1168.

Badros A.Z., Richardson P.G., Albitar M., Jagannath S., Tarantolo S., Wolf J.L., Messina M., Berman D., Anderson K.C. *Tanespimycin + Bortezomib in Relapsed/Refractory Myeloma Patients: Results From the Time--2 Study*. ASH Annual Meeting Abstracts 114, 2009; 1871.

Barlogie B., Anaissie E.J., van Rhee F., Shaughnessy J.D. Jr, Haessler J., Pineda-Roman M., Hollmig K., Epstein J., Crowley J.J. *Total therapy (TT) for myeloma (MM)-10% cure rate with TT1 suggested by > 10yr continuous complete remission (CCR): Bortezomib in TT3 overcomes poor-risk associated with T(4;14) and DelTP53 in TT2*. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 8516.

Biehn S.E., Moore D.T., Voorhees P.M., Garcia R.A., Lehman M.J., Dees E.C., Orlowski R.Z. *Extended follow-up of outcome measures in multiple myeloma patients treated on a phase I study with bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin*. Ann Hematol 2007; 86: 211–216.

Callander N.S., Markovina S., Juckett M.B., Wagner E., Kolesar J., Longo W., Williams E.C., Kim K., Werndli J., Miyamoto S. *The Addition of Bevacizumab (B) to Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Does Not Significantly Increase Response in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCI#7317)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 3885.

Cavo M., Bringhen S., Testoni N., Omede P., Marzocchi G., Ruggeri M., Durante S., Di Raimondo F., Rossi D., Gorgone A. i wsp. *Clinical Outcomes According to Genomic Abnormalities in 566 Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Bortezomib-Based Regimens*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009A; 114: 1868.

Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F., Petrucci M.T., Pantani L., Galli M., Raimondo F.D., Crippa, C., Bringhen S., Offidani M. i wsp. *A Phase III Study of Double Autotransplantation Incorporating Bortezomib-Thalidomide--Dexamethasone (VTD) or Thalidomide-Dexamethasone (TD) for Multiple Myeloma: Superior Clinical Outcomes with VTD Compared to TD*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009B; 114: 351.

Cavo M., Zamagni E., Tosi P., Tacchetti P., Cellini, C., Cangini, D., de Vivo A., Testoni N., Nicci C., Terragna C. i wsp. *Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma*. Blood 2005; 106: 35–39.

Chauhan D., Hideshima T., Anderson K.C. *A novel proteasome inhibitor NPI-0052 as an anticancer therapy*. Br J Cancer 2006; 95: 961–965.

Chauhan D., Velankar M., Brahmandam M., Hideshima T., Podar K., Richardson P., Schlossman R., Ghobrial I., Raje N., Munshi N. i wsp. *A novel Bcl-2/Bcl-X(L)/Bcl-w inhibitor ABT-737 as therapy in multiple myeloma*. Oncogene 2007; 26: 2374–2380.

Demo S.D., Kirk C.J., Aujay M.A., Buchholz T.J., Dajee M., Ho M.N., Jiang J., Laidig G.J., Lewis E.R., Parlati F. i wsp. *Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome*. Cancer Res 2007; 67: 6383–6391.

Diehl V., Cheson B.D. *Bendamustine in the treatment of hematologic malignancies*. Introduction. Semin Oncol 2002; 29: 1–3.

Dimopoulos M., Spencer A., Attal M., Prince H.M., Harousseau J.L., Dmoszynska A., San Miguel J., Hellmann A., Facon T., Foa R. i wsp. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 2007; 357: 2123–2132.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 390

Dingli D., Gay F., Buadi F., Dispenzieri A., Hayman S.R., Kumar S., Lacy M.Q., Russell S.J., Rajkumar V., Gertz M. *Depth of Response with Stem Cell Transplantation and Outcome for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 1228.

Drummond D.C., Noble C.O., Kirpotin D.B., Guo Z., Scott G.K., Benz C.C. *Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 495–528.

Durie B.G.M., Jacobson J., Barlogie B., Crowley J. *Magnitude of Response With Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials*. J Clin Oncol 2004; 22: 1857–1863.

Dytfeld D., Hari M., Strahler J., Mellacheruvu D., Subramani S., Nesvizhskii A., Sreekumar A., Jakubowiak A.J. *Proteomic Profiling of Multiple Myeloma Using iTRAQ Labeling Followed by Multidimensional Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 4865.

Facon T., Mary J.Y., Hulin C., Benboubker L., Attal M., Pegourie B., Renaud M., Harousseau J.L., Guillerm G., Chaleteix C. i wsp. *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: 1209–1218.

Fasolo A., Sessa C. *mTOR inhibitors in the treatment of cancer*. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 1717–1734.

Feling R.H., Buchanan G.O., Mincer T.J., Kauffman C.A., Jensen P.R., Fenical W. *Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus salinospora*. Angew Chem Int Ed Engl 2003; 42: 355–357.

Feng R., Ma H., Hassig C.A., Payne J.E., Smith N.D., Mapara M.Y., Hager J.H., Lentzsch S. *KD5170, a novel mercaptoketone-based histone deacetylase inhibitor, exerts antimyeloma effects by DNA damage and mitochondrial signaling*. Mol Cancer Ther 2008; 7: 1494–1505.

Frost P., Moatamed F., Hoang B., Shi Y., Gera J., Yan H., Gibbons J., Lichtenstein A. *In vivo antitumor effects of the mTOR inhibitor CCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model*. Blood 2004; 104: 4181–4187.

Ghobrial I.M., Munshi N., Schlossman R., Chuma S., Leduc R., Nelson M., Sam A., O'Connor K., Harris B., Warren D. i wsp. *Phase I Trial of CCI-779 (Temsirolimus) and Weekly Bortezomib in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 3696.

Guenther A., Baumann P., Burger R., Klapper W., Schmidmaier R., Gramatzki M. *Phase I/II Study with Single Agent Everolimus (RAD001) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 3850.

Hari M., MacDonald J., Friedman J., Kendall T., Mulligan G., Jakubowiak A. *Gene Expression Profiles (GEP) To Predict at Least Very Good Partial Response to Velcade, Doxil, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007; 110: 1489.

Harousseau J.-L., Avet-Loiseau H., Attal M., Marit G., Caillot D., Hulin C., Facon T., Webb I.J., Mathiot C., Moreau P. *High Complete and Very Good Partial Response Rates with Bortezomib–Dexamethasone as Induction Prior to ASCT in Newly Diagnosed Patients with High-Risk Myeloma: Results of the IFM2005-01 Phase 3 Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 353.

Hayashi T., Treon S.P., Hideshima T., Tai Y.T., Akiyama M., Richardson P., Chauhan D., Grewal I.S., Anderson K.C. *Recombinant humanized anti-CD40 monoclonal antibody triggers autologous antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against multiple myeloma cells*. Br J Haematol 2003; 121: 592–596.

Hideshima T., Catley L., Yasui H., Ishitsuka K., Raje N., Mitsiades C., Podar K., Munshi N.C., Chauhan D., Richardson P.G. i wsp. *Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and in vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells*. Blood 2006; 107: 4053–4062.

Hofmeister C.C., Benson D., Efebera Y.A., Farag S., Grever M.R. *Phase I Trial of Lenalidomide and CCI--779 in Patients with Relapsed Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 2884.

Hsi E.D., Steinle R., Balasa B., Szmania S., Draksharapu A., Shum B.P., Huseni M., Powers D., Nanisetti A., Zhang Y. i wsp. *CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma*. Clin Cancer Res 2008; 14: 2775–2784.

Hulin C., Virion J., Leleu X., Rodon P., Pegourie B., Benboubker L., Doyen C., Dib M., Guillerm G., Moreau P. i wsp. *Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to melphalan-prednisone (MP) in patients*

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 391

75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo controlled IFM 01-01 trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2007; 25: 8001.

Jagannath S., Barlogie B., Berenson J., Siegel D., Irwin D., Richardson P.G., Niesvizky R., Alexanian R., Limentani S.A., Alsina M. i wsp. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol 2004; 127: 165–172.

Jagannath S., Durie B.G., Wolf J.L., Camacho E.S., Irwin D., Lutzky J., McKinley M., Potts P., Gabayan A.E., Mazumder A. i wsp. *Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma*. Br J Haematol 2009A; 146: 619–626.

Jagannath S., Vij R., Stewart A.K., Somlo G., Jakubowiak A., Reiman T., Trudel S., Taylor J., Fuhrman D., Cruickshank S. i wsp. *Initial Results of PX-171-003, An Open-Label, Single-Arm, Phase II Studyof Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 864.

Jagannath S., Weber D., Sobecks R., Schiller G.J., Lupinacci L., Reiser D., Allen J., Rizvi S. *The Combination of Vorinostat and Bortezomib Provides Long-Term Responses in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009B; 114: 3886.

Jakubowiak A., Richardson P., Zimmerman T.M., Alsina M., Kaufman J.L., Harvey C., Brozo C., Kendall T., McAllister A., Hideshima T. i wsp. *Phase I Results of Perifosine (KRX-0401) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 3691.

Jakubowiak A., Kendall T., Khaled Y., Mineishi S., Hari M., Kaminski M., Soengas M., Talpaz M. *Combination therapy with bortezomib (Velcade®), Doxil®, and dexamethasone(VDD) in newly diagnosed myeloma: updated results of phase II clinical trial*. Haematologica 2007; 92 [suppl 2]: abstract n PO-721.

Jakubowiak A., Bensinger W., Siegel D., Zimmerman T.M., Van Tornout J.M., Zhao C., Singhal A., Anderson K. *Phase 1/2 Study of Elotuzumab in Combination with Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma with One to Three Prior Therapies: Interim Results*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009a; 114: 3876–.

Jakubowiak A., Kendall T., Al-Zoubi A., Khaled Y., Mineishi S., Ahmed A., Campagnaro E., Brozo C., Braun T., Talpaz M. i wsp. *Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma*. J Clin Oncol 2009b; 27: 5015––5022.

Kapoor P., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Dingli D., Kyle R., Gertz M.A., Greipp P.R., Kumar S., Mandrekar S.J. *Melphalan and Prednisone (MP) Versus Melphalan, Prednisone and Thalidomide (MPT) as Initial Therapy for Previously Untreated Elderly and/or Transplant Ineligible Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 615.

Khan S.B., Maududi T., Barton K., Ayers J., Alkan S. *Analysis of histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), effect on multiple myeloma*. Br J Haematol 2004; 125: 156–161.

Kovacs M.J., Reece D.E., Marcellus D., Meyer R.M., Mathews S., Dong R.P., Eisenhauer E. *A phase II study of ZD6474 (Zactima, a selective inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase in patients with relapsed multiple myeloma-NCIC CTG IND.145*. Invest New Drugs 2006; 24: 529–535.

Kuhn D.J., Chen, Q., Voorhees P.M., Strader J.S., Shenk K.D., Sun C.M., Demo S.D., Bennett M.K., van Leeuwen F.W., Chanan-Khan A.A. i wsp. *Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma*. Blood 2007; 110: 3281–3290.

Kumar S., Giralt S., Stadtmauer E.A., Harousseau J.L., Palumbo A., Bensinger W., Comenzo R.L., Lentzsch S., Munshi N., Niesvizky R. i wsp. *Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens*. Blood 2009a; 114: 1729–1735.

Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Buadi F., Hayman S.R., Dingli D., Gay F., Hogan W., Rajkumar S.V., Gertz M.A. *Novel Agents for Initial Therapy of Multiple Myeloma: Comparable Results with Continued Initial Therapy and Delayed Transplantation at Relapse Versus Early Transplantation*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009b; 114: 956–.

Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A. i wsp. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood 2008; 111: 2516–2520.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 392

Kurzrock R., Fayad L., Voorhees P., Furman R.R., Lonial S., Borghaei H., Jagannath S., Sokol L., Cornfeld M., Qi M. i wsp. *A Phase I Study of CNTO 328, An Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody in Patients with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman's Disease*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 1009.

Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A., Dispenzieri A., Buadi F., Kumar S., Greipp P.R., Lust J.A., Russell S.J., Dingli D. i wsp. *Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma*. J Clin Oncol 2009; 27: 5008–5014.

Lonial S., Vij R., Harousseau J.-L., Facon T., Kaufman J., Mazumder A., Moreau P., Leleu X., Fry J., Singhal A. i wsp. *Phase 1/2 Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Interim Results*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 432.

Macro M., Divine M., Uzunhan Y., Jaccard A., Bouscary D., Leblond, V., Janvier M., Genet P., Castaigne S., Royer B. i wsp. *Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) Compared to VAD as a Pre-Transplant Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): A Randomized Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts 2006; 108: 57.

Mateos M.-V., Hernandez J.M., Hernandez M.T., Gutierrez N.C., Palomera L., Fuertes M., Garcia-Sanchez P., Lahuerta J.J., de la Rubia J., Terol M.-J. i wsp. (2008). *Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression*. Haematologica 2008; 93: 560–565.

Mateos M.-V., Oriol A., Martinez J., Cibeira M.T., Gutierrez N.C., Terol M.J., de Paz R., Garcia-Larana J., Bengoechea E., Garcia-Sancho A.M. i wsp. *A Prospective, Multicenter, Randomized, Trial of Bortezomib/Melphalan/Prednisone (VMP) Versus Bortezomib/Thalidomide/Prednisone (VTP) as Induction Therapy Followed by Maintenance Treatment with Bortezomib/Thalidomide (VT) Versus Bortezomib/Prednisone (VP) in Elderly Untreated Patients with Multiple Myeloma Older Than 65 Years*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 3.

Mellqvist U.-H., Westin J., Gimsing P., Hjertner O., Lenhoff S., Laane E., Remes K., Steingrimsdottir H., Abildgaard N., Ahlberg L. i wsp. *Improved Response Rate with Bortezomib Consolidation After High Dose Melphalan: First Results of a Nordic Myeloma Study Group Randomized Phase III Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 530.

Mitsiades N., Mitsiades C.S., Richardson P.G., Poulaki, V., Tai Y.T., Chauhan D., Fanourakis G., Gu X., Bailey C., Joseph M. i wsp. *The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications*. Blood 2003; 101: 2377–2380.

Muchamuel T., Kapur S., Kirk C.J., Jiang J., Lee S., Bennett M.K., Lewis E., Yang J., Jumaa M., Ring E. i wsp. *Dose Intensive Administration of PR-047, a Novel Orally Bioavailable Inhibitor of the 20S Proteasome, Is Well Tolerated in Experimental Animals*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 4910.

N. Gulbrandsen A. Waage P. Gimsing I. Turesson G. Juliusson N. Abildgaard B. Bjørkstrand K. Carlson I.M. Dahl K. Forsberg i wsp. *A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone vs melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxocity*. Haematologica 2008; 93 (s1): 84 Abs0209.

Nair B., van Rhee F., Shaughnessy J.D.Jr, Anaissie E., Szymonifka J., Hoering A., Alsayed Y., Waheed S., Crowley J., Barlogie B. *Superior Results of Total Therapy 3 in Gene Expression Profiling-Defined Low-Risk Multiple Myeloma Confirmed in Successor Protocol*. Blood 2010.

O'Connor O.A., Stewart A.K., Vallone M., Molineaux C.J., Kunkel L.A., Gerecitano J.F., Orlowski R.Z. *A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies*. Clin Cancer Res 2009; 15: 7085–7091.

Orlowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P., Blade J., Hajek R., Spencer A., San Miguel J., Robak T., Dmoszynska A., Horvath N. i wsp. *Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression*. J Clin Oncol 2007; 25: 3892–3901.

Orlowski R.Z., Stinchcombe T.E., Mitchell B.S., Shea T.C., Baldwin A.S., Stahl S., Adams J., Esseltine D.L., Elliott P.J., Pien C.S. i wsp. *Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies*. J Clin Oncol 2002; 20: 4420–4427.

Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., Ria R., Offidani M., Patriarca F., Nozzoli C., Levi A., Guglielmelli T., Benevolo G. i wsp. *Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) Followed by Maintenance*

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 393

with Bortezomib and Thalidomide for Initial Treatment of Elderly Multiple Myeloma Patients. ASH Annual Meeting Abstracts 2009a; 114: 128.

Palumbo A., Dimopoulos M.A., Delforge M., Kropff M., Foa R., Yu Z., Herbein L., Mei J., Jacques C., Catalano J. *A Phase III Study to Determine the Efficacy and Safety of Lenalidomide in Combination with Melphalan and Prednisone (MPR) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 114, 613.

Perrone G., Calabrese E., Hideshima T., Gorgun G., Hiroshi I., Cristea D., Santo L., Yiguo H., Anderson K.C. *Panobinostat Inhibits JAK2/STAT3 Pathway in Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 2849.

Ponisch W., Mitrou P.S., Merkle K., Herold M., Assmann M., Wilhelm G., Dachselt K., Richter P., Schirmer, V., Schulze A. i wsp. *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.

Ponisch W., Rozanski M., Goldschmidt H., Hoffmann F.A., Boldt T., Schwarzer A., Ritter U., Rohrberg R., Schwalbe E., Uhlig J. i wsp. *Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial*. Br J Haematol 2008; 143: 191–200.

Popat R., Oakervee H.E., Curry N., Foot N., Morris C., Drake M., Agrawal S., Smith P., Schenkein D., Esseltine D.-L. i wsp. *Reduced Dose PAD Combination Therapy (PS-341/Bortezomib, Adriamycin and Dexamethasone) for Previously Untreated Patients with Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2005; 106: 2554.

Rajkumar S.V. *Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy*. Blood 2005a; 106: 2–3.

Rajkumar S.V., Kyle R.A. *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc 2005b; 80: 1371––1382.

Reece D., Song K.W., Fu T., Roland B., Chang H., Horsman D.E., Mansoor A., Chen C., Masih-Khan E., Trieu Y. i wsp. *Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13*. Blood 2009; 114: 522–525.

Reeder C.B., Reece D.E., Fonseca R., Bergsagel P.L., Hentz J., Pirooz N.A., Boesiger J.E., Pisa J.G., Kukreti, V., Chen C. i wsp. *A Phase II Trial of Myeloma Induction Therapy with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (Cybor-D): Improved Response over Historical Lenalidomide-Dexamethasone Controls*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007; 110: 3601.

Richardson P., Hofmeister C., Jakubowiak A., Zimmerman T.M., Spear M.A., Palladino M.A., Longenecker A.M., Kelly S.L., Neuteboom S., Cropp G.F. i wsp. *Phase 1 Clinical Trial of the Novel Structure Proteasome Inhibitor NPI-0052 in Patients with Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009a; 114: 431.

Richardson P., Jakubowiak A., Wolf J., Allerton J., Zonder J., Lonial S., Krishnan A., Densmore J., Ghobrial I., Colson K. i wsp. *Phase I/II Report from a Multicenter Trial of Perifosine (KRX-0401) + Bortezomib in Patients with Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Bortezomib*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007a; 110: 1170.

Richardson P., Lonial S., Jakubowiak A., Krishnan A., Wolf J., Densmore J., Singhal S., Ghobrial I., Stephenson J., Mehta J. i wsp. *Multi-Center 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*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007b; 110: 1164.

Richardson P., Mitsiades C., Colson K., Reilly E., McBride L., Chiao J., Sun L., Ricker J., Rizvi S., Oerth C. i wsp. *Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2008a; 49: 502–507.

Richardson P., Wolf J., Jakubowiak A., Zonder J., Lonial S., Irwin D.H., Densmore J., Krishnan A., Raje N., Bar M.H. i wsp. *Phase I/II Results of a Multicenter Trial of Perifosine (KRX-0401) + Bortezomib in Patients with Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Were Previously Relapsed from or Refractory to Bortezomib*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008b; 112: 870.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 394

Richardson P., Wolf J.L., Jakubowiak A., Zonder J.A., Lonial S., Irwin D.H., Krishnan A., Densmore J., Raje N., Bar M.H. i wsp. *Perifosine in Combination with Bortezomib and Dexamethasone Extends Progression-Free Survival and Overall Survival in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Previously Treated with Bortezomib: Updated Phase I/II Trial Results*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009bł; 114: 1869.

Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Jagannath S., Irwin D., Rajkumar S.V., Srkalovic G., Alsina M., Alexanian R. i wsp. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma*. N Engl J Med 2003; 348: 2609–2617.

Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S., Jagannath S., Zeldenrust S.R., Alsina M., Schlossman R.L., Rajkumar S.V., Desikan K.R., Hideshima T. i wsp. *A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood 2006; 108: 3458–3464.

Richardson P.G., Chanan-Khan A.A., Lonial S., Krishnan A.Y., Carroll M.P., Albitar M., Kopit J., Berman D., Anderson K.C. *Tanespimycin + Bortezomib Demonstrates Safety, Activity, and Effective Target Inhibition in Relapsed/Refractory Myeloma Patients: Updated Results of a Phase 1/2 Study*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009c; 114: 2890.

Richardson P.G., Schlossman R.L., Weller E., Hideshima T., Mitsiades C., Davies F., LeBlanc R., Catley L.P., Doss D., Kelly K. i wsp. *Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma*. Blood 2002; 100: 3063–3067.

Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M., Irwin D., Stadtmauer E., Facon T., Harousseau J.L., Ben-Yehuda D., Lonial S., Goldschmidt H. i wsp. *Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial*. Blood 2007c; 110: 3557–3560.

Richardson S.J., Raje N.S., Ghobrial I.M., Schlossman R.L., Mazumder A., Munshi N.C., Vesole D., Doss D., McKenney M.L., Farrell M.G., Warren D.L., Hayes S.W., Freeman A., Giove L., Kaster S., Shea K., Avigan D., Joyce R.M., Delaney C., Lauria M., Jakubowiak A., Lonial S., Mitsiades C.S., Hideshima T., Knight R., Myers T., Anderson K.C. *Phase 1/2 study of upfront rev/vel/dex in mm: early results*. Haematologica 2007; 92: abstract no. PO-715 .

Rosinol L., Perez-Simon J.A., Sureda A., de la Rubia J., de Arriba F., Lahuerta J.J., Gonzalez J.D., Diaz-Mediavilla J., Hernandez B., Garcia-Frade J. i wsp. *A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma*. Blood 2008; 112: 3591–3593.

Rossi J.-F., Manges R.F., Sutherland H.J., Jagannath S., Voorhees P., Sonneveld P., Delforge M., Pegourie B., Alegre A., de la Rubia J. i wsp. *Preliminary Results of CNTO 328, An Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in Combination with Bortezomib in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 867.

Rotta M., Storer B.E., Lange T., Pulsipher M., Shizuru J., Bruno B., McSweeney P.A., Agura E., Chauncey T., Appelbaum F.R. i wsp. *Nonmyeloablative Allogeneic HCT From Unrelated Donors for Multiple Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 3391.

Roue G., Perez-Galan P., Lopez-Guerra M., Villamor N., Campo E., Colomer D. *The Novel HSP90 Inhibitor IPI-504 Synergizes with Bortezomib in Mantle Cell Lymphoma Cells by Targeting Both NF-kappaB Signaling and Unfolded Protein Response and Leading to Increased Mitochondrial Apoptosis*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007; 110: 1601.

San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S. i wsp. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. N Engl J Med 2008; 359: 906–917.

Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B., Clarke I.A., Ashan G., Knight R.D., Streetly M., Dalgleish A.G. *Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma*. J Clin Oncol 2004; 22: 3269–3276.

Shaughnessy J.D., Jr, Zhan F., Burington B.E., Huang Y., Colla S., Hanamura I., Stewart J.P., Kordsmeier B., Randolph C., Williams D.R. i wsp. *A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1*. Blood 2007; 109: 2276–2284.

Siegel D., Jagannath S., Lonial S., Dimopoulos M.A., Graef T., Pietrangelo D., Lupinacci L., Reiser D., Rizvi S., Anderson K.C. *Update On the Phase IIb, Open-Label Study of Vorinostat in Combination with Bor-*

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 395

tezomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2009a; 114: 3890.

Siegel D., Wang L., Orlowski R.Z., Kaufman J.L., Stewart A.K., Kukreti, V., Alsina M., Jakubowiak A.J., Jagannath S., McDonagh K.T. i wsp. *PX-171-004, An Ongoing Open-Label, Phase II Study of Single-Agent Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma (MM); Updated Results From the Bortezomib-Treated Cohort*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009b; 114: 303.

Siegel D., Weber D.M., Mitsiades C.S., Dimopoulos M.A., Harousseau J.-L., Rizvi S., Howe J., Reiser D., Byrne C., Anderson K.C. i wsp. *Combined Vorinostat, Lenalidomide and Dexamethasone Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Phase I Study*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009c; 114: 305.

Siegel D.d., Sezer O., San Miguel J.F., Mateos M.-V., Prosser I., Cavo M., Jalaluddin M., Hazell K., Bourquelot P.M., Anderson K.C. *A Phase IB, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Oral Panobinostat (LBH589) and I.V. Bortezomib in Patients with Relapsed Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 2781.

Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Anaissie E., Wilson C., Dhodapkar M. i wsp. *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 1999; 341: 1565–1571.

Spencer A., Millward M., Mainwaring P., Harrison S., Catley L., Townsend A., Sukumaran S., Longenecker A.M., Palladino M.A., Lloyd G.K. i wsp. *Phase 1 Clinical Trial of the Novel Structure Proteasome Inhibitor NPI-0052*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009a; 114: 2693.

Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W., Prosser I.W., Bradstock K.F., Coyle L., Gill D.S., Horvath N., Reynolds J., Kennedy N. *Consolidation Therapy With Low-Dose Thalidomide and Prednisolone Prolongs the Survival of Multiple Myeloma Patients Undergoing a Single Autologous Stem-Cell Transplantation Procedure*. J Clin Oncol 2009b; 27: 1788–1793.

Stapnes C., Doskeland A.P., Hatfield K., Ersvaer E., Ryningen A., Lorens J.B., Gjertsen B.T., Bruserud O. *The proteasome inhibitors bortezomib and PR-171 have antiproliferative and proapoptotic effects on primary human acute myeloid leukaemia cells*. Br J Haematol 2007; 136: 814–828.

Stuhmer T., Zollinger A., Siegmund D., Chatterjee M., Grella E., Knop S., Kortum M., Unzicker C., Jensen M.R., Quadt C. i wsp. *Signalling profile and antitumour activity of the novel Hsp90 inhibitor NVP--AUY922 in multiple myeloma*. Leukemia 2008; 22: 1604–1612.

Tai Y.T., Catley L.P., Mitsiades C.S., Burger R., Podar K., Shringpaure R., Hideshima T., Chauhan D., Hamasaki M., Ishitsuka K. i wsp. *Mechanisms by which SGN-40, a humanized anti-CD40 antibody, induces cytotoxicity in human multiple myeloma cells: clinical implications*. Cancer Res 2004; 64: 2846–2852.

Tai Y.T., Dillon M., Song W., Leiba M., Li X.F., Burger P., Lee A.I., Podar K., Hideshima T., Rice A.G. i wsp. *Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody--dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu*. Blood 2008; 112: 1329–1337.

Tai Y.T., Podar K., Gupta D., Lin B., Young G., Akiyama M., Anderson K.C. *CD40 activation induces p53-dependent vascular endothelial growth factor secretion in human multiple myeloma cells*. Blood 2002; 99: 1419–1427.

Trudel S., Stewart A.K., Li Z., Shu Y., Liang S.B., Trieu Y., Reece D., Paterson J., Wang D., Wen X.Y. *The Bcl-2 family protein inhibitor, ABT-737, has substantial antimyeloma activity and shows synergistic effect with dexamethasone and melphalan*. Clin Cancer Res 2007; 13: 621–629.

Velde van de H.J., Liu X., Chen G., Cakana A., Deraedt W., Bayssas M. *Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma*. Haematologica 2007; 92: 1399–1406.

Vij R., Wang M., Orlowski R., Stewart A.K., Jagannath S., Kukreti, V., Taylor J., Fuhrman D., Cruickshank S., Schwartz R. i wsp. *Initial Results of PX-171-004, An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 865.

Voorhees P.M., Gasparetto C., Richards K.L., Garcia R., Strader J.S., Ferraro M., MacLean J., Winans D., Moore D.T., Dodd A. i wsp. *Vorinostat in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin and Bortezomib for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of a Phase I Study*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 306.

r25_:Layout 1 2010-07-12 11:40 Strona 396

Wang L., Siegel D., Kaufman J.L., Stewart A.K., Jakubowiak A.J., Alsina M., Kukreti, V., Bahlis N.J., McDonagh K.T., Belch A. i wsp. *Updated Results of Bortezomib-Naive Patients in PX-171-004, An Ongoing Open-Label, Phase II Study of Single-Agent Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma (MM)*. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 302.

Wang M., Delasalle K., Giralt S., Alexanian R. *Rapid Control of Previously Untreated Multiple Myeloma with Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Followed by Early Intensive Therapy*. ASH Annual Meeting Abstracts 2005; 106: 784.

Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer E.A., Siegel D., Borrello I., Rajkumar S.V., Chanan-Khan A.A. i wsp. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. N Engl J Med 2007a; 357: 2133–2142.

Weber D.M., Jagannath S., Mazumder A., Sobecks R., Schiller G.J., Gavino M., Sumbler C., McFadden C., Chen C., Ricker J.L. i wsp. *Phase I Trial of Oral Vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid, SAHA) in Combination with Bortezomib in Patients with Advanced Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2007b; 110: 1172.

Wijermans P., Schaafsma M., Van Norden Y., Ammerlaan R., Sonneveld P., Wittebol S., Sinnige H., Huijgens P., van Marwijk Kooy M., Griend R.v.d. *Melphalan+prednisone vs prednisone+melphalan+thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: first interim results of the Dutch cooperative group HOVON*. Haematologica 2008; 93 (s1): 178 Abs0440.

Wolf J.L., Siegel D., Matous J., Lonial S., Goldschmidt H., Schmitt S., Vij R., De Malgalhaes-Silverman M., Abonour R., Jalaluddin M. i wsp. *A Phase II Study of Oral Panobinostat (LBH589) in Adult Patients with Advanced Refractory Multiple Myeloma*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 2774.

Zangari M., Anaissie E., Stopeck A., Morimoto A., Tan N., Lancet J., Cooper M., Hannah A., Garcia-Manero G., Faderl S. i wsp. *Phase II study of SU5416, a small molecule vascular endothelial growth factor tyrosine kinase receptor inhibitor, in patients with refractory multiple myeloma*. Clin Cancer Res 2004; 10: 88–95.

Zhan F., Barlogie B., Mulligan G., Shaughnessy J.D. Jr, Bryant B. *High-risk myeloma: a gene expression based risk-stratification model for newly diagnosed multiple myeloma treated with high-dose therapy is predictive of outcome in relapsed disease treated with single-agent bortezomib or high-dose dexamethasone*. Blood 2008; 111: 968–969.

Zhou H.J., Aujay M.A., Bennett M.K., Dajee M., Demo S.D., Fang Y., Ho M.N., Jiang J., Kirk C.J., Laidig G.J. i wsp. *Design and synthesis of an orally bioavailable and selective peptide epoxyketone proteasome inhibitor (PR-047)*. J Med Chem 2009a; 52: 3028–3038.

Zhou Y., Barlogie B., Shaughnessy J.D. Jr. *The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era*. Leukemia 2009b; 23: 1941–1956.

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 397

INDEKS

A
ABT-737 385, 389, 395
aksonalna polineuropatia czuciowo-ruchowa 308
aksonopatie 307
aktywność fizyczna a powikłania kostne 283, 285
albumina 56, 61, 65, 66, 68
alotransplantacja 224, 225
amyloidoza 112, 115, 121
analiza polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP) 44, 48
analog karfilzomibu 383
– PR-047 383, 392, 396
aneuploidia w badaniu cytogenetycznym 39, 47
APEX 376, 394
aspiryna 101, 104
ataksja chodu 313
auto-PBSCT 379–381
autotransplantacja 209–213, 216, 219, 225, 379–381, 387

B
badania
– cytogenetyczne 31-54
– histopatologiczne (HP) 20–23, 25, 27, 28
– immunohistochemiczne (IH) 20–23, 25–28
– radioizotopowe 274
Bcl-2 385, 389, 395
Bcl-X(L) 385
bendamustyna 383, 384, 387
β_2-mikroglobulina 68
białaczka plazmocytowa (PCL) 19, 27
białko
– Bence'a-Jonesa 58, 61
– monoklonalne (M) 57, 68
– p16INK4A 43, 50
– Rb 43
– szoku termicznego 384
– Tamma-Horsfalla 113, 117
białkomocz 112, 114
biodro wiszące 285
biopsja tkankowa szpiczaka 275
bisfosfoniany 112, 119, 275, 280, 281, 289, 290, 292, 294–303
– czas trwania terapii 299
– mechanizm działania 295, 297
– wchłanianie 298
błona HCO 123
bortezomib 38, 42, 49, 53, 150, 151, 153, 157–163, 184, 186–189, 305, 306, 308, 309, 311, 314, 316, 317, 327, 331, 332, 374–376, 378–396
– Velcade® 375, 376, 391
ból
– kości 271, 273, 280
– kręgosłupa 271
– neuropatyczny 306, 314–316, 349
– nocny 271
– pleców 273
– pooperacyjny 285
– przebijający 349
– receptorowy 349
– stawu biodrowego 271, 276
– totalny 349
buprenorfina 351–354

C
Camelia sinensis 332
CCND2 39
CD4 + CD25high FoxP3+ 81
CD117 25–28
CD138 22–27
CD19 23–28
CD20 22–28

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 398

CD27 25, 26, 28
CD28 25–28, 30
CD38 23–29
CD40 386, 390, 395
CD45 24–30
CD56 22–30
cechy reinerwacji 309, 312
cement kostny 283
centralny cewnik żylny 98
cewka nerkowa 112, 114, 116–118, 121
chemioterapia wysokodawkowa 378, 379
choroba
– depozytów łańcuchów lekkich 112, 121
– depozytów monoklonalnych immunoglobulin (MIDD) 113
– złogów łańcuchów lekkich (LCDD) 61
Citrus paradisi 332
CNTO 328 381, 386, 392, 394
COX-2 72, 78, 81, 83
CREST 376
CS-1 386
cukromocz 113
Curcuma longa 331
cyklina D1 (CCND1) 23, 37, 39, 46
cytochrom P450 184, 187–189, 329, 332
cytometria przepływowa (FCM) 20, 22, 25, 27, 28
czas
– pobytu w szpitalu 285
– rehabilitacji 284
cząsteczki adhezyjne 291, 292, 303
cząstki polietylenu 285
czynnik
– jądrowy κB (NF-κB) 32, 42, 44
– tkankowy (TF) 97
czynniki
– prognostyczne 2, 10
– ryzyka rozwoju martwicy kości 278
– stymulujące erytropoezę 123
ćwiczenia 339

D
DC (*dendritic cells*) 76, 78, 80–83
deacetylaza histonowa 385
deksrazoksan 128, 133, 141
delecja
– 17p13 41
– chromosomu 13 32, 38, 40
denosumab 290, 302, 303
densytometria 275
diagnostyka obrazowa 274
dializa otrzewnowa 121
dializa typu *high-flux* 123
dializacyjne zapalenie otrzewnej 124
dializatory typu HCO (*high cut-off protein-permeable membranes*) 123
DICOM 274
dihydrokodeina 352, 355
długość życia 281, 286
doksorubicyna 128, 131–135, 138
dolegliwości 277
dostęp przedni małoinwazyjny (MIS), małoinwazyjne metody operacyjne 271, 272, 284
drabina analgetyczna 350
drabina leczenia poopioidowego zaparcia stolca 358
droga do zdrowienia, proces 363, 365, 366

E
Effentora 346, 354
elektroforeza
– białek moczu 65–67
endoproteza
– krótkotrzpieniowa 271
– stawu 270–272, 277, 283–285
– stawu biodrowego 271, 272, 276, 284, 285
– stawu kolanowego 284
– stawu ramiennego 284
– stawu skokowego 284
– z ceramicznymi powierzchniami tocznymi 271
– z głową o dużej średnicy 271
epidemiologia 2, 4, 6–8, 10, 12, 14, 16
epirubicyna 128, 133, 134
erytropoetyna 100

F
farmakodynamika 184
farmakokinetyka 184
FDG 86–93

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 399

fentanyl 345, 351, 352, 354, 355, 359, 360
FGF 386
fibrynoliza 98, 100, 101, 104
fizykoterapia 341
fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) 35, 37, 47, 48, 50
funkcja kończyny 281
furosemid 118, 119, 121

G
gadodiamid 120
gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS) 19, 20, 22, 25, 26, 28, 29, 35, 37, 38, 40, 43, 44, 50–52
gen
– CKS1B 42, 49, 51, 53
– MAF 38–40, 46, 50
– MMSET 37, 38, 46, 50
– MYC 42
– MYEOV 37, 51
– p16 43
– p18INK4C 43
– WWOX 44, 52
glikokortykosteroidy 277, 278
glikoproteina Muc-1 83
głowa kości udowej 276, 285
GvH 277
gwałtownie postępujące kłębuszkowe choroby nerek 114

H
hemodializa 121–124
heparyna 101
herpeswirus człowieka typu 8 (HHV-8) 23
hiperdiploidalny podtyp szpiczaka mnogiego (H-MM) 32, 34–37, 39–41
hipergammaglobulinemia poliklonalna 62
hiperkalcemia 271, 273, 280
hiperkalciuria 113, 116, 118
hiperurikozuria 118
Hypericum perforatum 332

I
ilościowe badania czucia 312
IMiDs (talidomid, lenalidomid) 72, 76–78, 84
– lenalidomid 76–78
– talidomid 76, 77, 78
immunizacja czynna (szczepienia) 75
immunizacyjna typu biernego 75
immunofiksacja 56, 63–66, 68
immunosupresja 235, 236–238, 240, 241, 244
implanty z tytanu 282
indywidualizacja leczenia 381
infekcje 74, 79, 83
inhibitor
– ACE 128, 141
– HSP90 384
– proteasomu 376, 382, 386
inhibitory angiogenezy 386
– bewacyzumab 386
– Zactima 386, 391
inhibitory deacetylazy 385
interakcje lekowe 184–186, 188
interleukina 6 (IL-6) 72, 74, 76, 78, 81–83, 386
interleukina 10 (IL-10) 72, 76–78, 80, 81, 83
IPI-504 385, 394

J
Jak2/Stat3 385, 393
jakość i komfort życia 271, 273, 280, 281, 285, 370
jałowa martwica
– głowy kości udowej 271, 274, 277, 286
– kości 270, 274, 276–280, 284
jałowe obluzowanie
– endoprotezy 286
– panewki i trzpienia endoprotezy 285
jatrogenne działanie 307, 311

K
kardiotoksyczność 128, 129, 131, 133, 135, 136, 138, 140, 143
karfilzomib 374, 382, 383, 387
– PR-171 382, 389, 392, 395
kifoplastyka 261, 265, 266
kinaza białkowa ARK 384

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 400

kinezyterapia 339
klasyfikacja molekularna 32, 46
klasyfikacje choroby 2
– zaawansowania 10
– kliniczna 7
klodronian 295, 297, 298
kłębuszki nerkowe 113, 114
koanalgetyki 351
kodeina 351, 352, 355, 357
kombretastatyna 322
komórki
– macierzyste 270, 277
– NK 72, 73, 75–79, 81, 82, 84
– NKT 72, 76, 77
– Treg 72, 77, 81, 83
komplikacje pooperacyjne 285
kompresja rdzenia kręgowego 256
kontrast, uszkodzenie nerek 112, 119, 120
koszty leczenia 282
kryteria rozpoznania 2, 10, 11, 14
kurkumina 330, 331, 333

L
leczenie 150, 151, 154–157, 159
– operacyjne 270, 281, 284
– ortopedyczne 281
– podtrzymujące 374, 379–381, 387
– powikłań kostnych szpiczaka 280
– przeciwbólowe 281
– rehabilitacyjne 339
– wspomagające 281, 283
– zachowawcze patologicznych złamań kości 281
leki immunomodulujące 376, 382, 386, 388
– IMiD 376, 377, 382
lenalidomid 150, 151, 153, 155, 156, 160, 161, 184, 186, 188, 374, 375, 377, 378, 381, 382, 388
– Revlimid® 375, 377
limfocyty
– B 72, 73, 79
– T 72, 73, 76, 77, 79, 80, 82, 83
liposomalna doksorubicyna 128, 377, 378, 381, 385
– DOXIL® 377, 391
łańcuchy
– ciężkie immunoglobulin (sHLCs) 68
– lekkie 56, 58–63, 66, 67

M
makrofagi 286
makroglobulinemia Waldenströma (WM) – chłoniak limfoplazmocytoidalny (LPL) 19, 21, 22, 112, 118, 119, 327, 328
małoinwazyjne techniki operacyjne 282
małopłytkowość 99, 102
markery obrotu kostnego 275
martwica aseptyczna kości szczękowej 300, 301
masaż 341
mechanizmy obronne 364, 368
metabolizm 184, 186, 187
metadon 351, 352, 354, 355
mielinopatie 307
mikro-RNA (miR) 44
mikroangiopatia zakrzepowa 112, 115
mikromacierz GEP 45–48
monoklonalne przeciwciało 386
– elotuzumab 386, 391, 392
– HuLuc63 374, 386, 387, 395
morfina 351–355
mutacje RAS 43, 44

N
nabyty zespół von Willebranda 102, 104
napromienianie połowy ciała 252, 253, 254
narkotyki, leczenie bólu 353
nastawienie otwarte 281
nefropatia
– błoniasta 112, 114
– wałeczkowa 112, 117, 121
nefroprotekcja 121
nerka szpiczakowa 113
niehiperdiploidalny podtyp szpiczaka mnogiego (NH-MM) 32, 34, 35, 37, 39–41, 43
niewydolność
– nerek 111, 114, 117, 118
– serca 128, 129, 131, 133–135, 137–139, 142
niszczenie

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 401

– stawu 276
– stawu biodrowego 285
– tkanki kostnej 270, 272
nowotwory z komórek plazmatycznych (PCNs) 18–20, 22, 25–28

O
objawy odnerwienne 312
oblimersen (G3139) 385
obluzowanie
– endoprotezy 285
– implantu 283
– trzpienia i panewki endoprotezy 286
odosobniony szpiczak kostny 249
odróżnicowanie nabłonkowo-mezenchymalne 116
ogniskowe uszkodzenie 276
ograniczenie ruchomości stawów biodrowych 271
oksykodon 351, 352, 354, 355, 358
opiaty 353
opioidy 345, 346, 352–354, 357, 359
oporność wielolekowa (MDR) 330
orteza
– stawu nadgarstkowego 342
– termoplastyczna 342
osteoblasty 273, 276
osteoklasty 290, 292–296, 298, 302
osteoklastyczna resorpcja kości 280
osteolityczna zmiana kości 283
osteolityczny ubytek kości 273, 275
osteoliza kostna 275
osteopenia 273
osteoporoza 273
osteoprotegeryna 294
ostre uszkodzenie nerek (AKI) 111, 120

P
paliatywna radioterapia 248, 253
pamidronian 295–300
panobinostat (LBH589) 385
patogeneza szpiczaka 2, 4, 6–8, 10, 12, 14, 16
patologiczne złamanie 273
pegylowane liposomalne doksorubicyny 128
perifosyna (KRX-0401) 384, 387, 391, 393
PET/TK 86–93
pęknięcia ceramiki 286
piceatannol 322, 329, 334
piceid 328
plazmafereza 119, 121, 122
plazmocytoma 19
– odosobniona postać kostna 19
– odosobniona postać pozaszpikowa 19
płyta AO 283
pobyt w szpitalu 284, 285
polimeraza z użyciem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR) 37
Polska Grupa Szpiczakowa 316
połączenia białkowe 184, 186
pomalidomid 374, 382, 387
– Actimid 382
– CC-4047 382, 394
powikłania
– kostne 274, 280–283
– leczenia szpiczaka mnogiego 277
– późne 285
– śródoperacyjne endoprotezoplastyki 285
pozakostny szpiczak plazmocytowy 249
pozytonowa tomografia emisyjna (PET) 274–276
prawdopodobieństwo wystąpienia jałowej martwicy kości 279, 280
prawdopodobieństwo złamania kości 277
proces demielinizacyjny 307, 309
profilaktyczna operacyjna stabilizacja 277
profilaktyczna stabilizacja 274–276
profilaktyka 235, 236, 238–242, 244, 245
– przeciwinfekcyjna 75
prognozowanie ryzyka złamania patologicznego 275
prokoagulant nowotworowy (CP) 97
proksymalna tubulopatia wywołana łańcuchami lekkimi 116
przesączanie kłębuszkowe nerek 273
przeszczep
– nerki 124
– szpiku 278

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 402

przewlekła choroba nerek (PChN) 111
przygotowanie chorego do operacji 282

R
radioterapia 281
– radykalna 249, 251
reakcje emocjonalne pacjenta 363
receptor 3 czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR3) 37, 38, 46, 50, 52
receptor RANK 292
receptory opioidowe 353–355, 358
rehabilitacja 337, 339
rekonstytucja układu odporności 237, 239, 242–244
rekreacyjne uprawianie sportu 285
rentgenotelewizja (RTV) 282
resorpcja tkanki kostnej 286
resweratrol 321–334
Reynoutria japonica 321
rezonans magnetyczny (RM) 271, 274, 276, 277, 282
RTG 271–274, 276
ryglowanie statyczne w leczeniu ortopedycznym 282
ryzedronian 298
ryzyko
– cytogenetyczne szpiczaka 382
– powikłań endoprotezy 285

S
salinosporamid A (NPI-0052) 383
– NPI-0052 383, 389, 393, 395
samodzielność chorego 284
Scutellaria baicalensis 331
SDF (*stroma-derived growth factor*) 72, 77, 78
sirolimus (rapamycyna) 384
sirtuiny 324, 335
skostnienia pozaszkieletowe 285
sMICA 82
SMM 35, 38
stabilizatory zewnętrzne 283
stan ogólny chorego 281
staw rzekomy 282
steroidoterapia 270, 271, 276, 278, 282
stilben 321
SUMMIT 376
szpiczak, szczepienia ochronne 235-246
szpiczak, patogeneza 2, 4, 6–8, 10, 12, 14, 16
szpiczak bezobjawowy (SMM) 19, 25, 28
szpiczak mnogi 2–6, 86, 87, 90–93, 150, 153, 183–186, 188, 194–196, 205, 261, 262, 265–267
szpiczak niewydzielający 19
szpiczak plazmatycznokomórkowy (PCM) 19, 27
– morfologiczne podtypy 21
szpiczak plazmocytowy 166–168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 207–209, 212–214, 221, 224–226
– nowe leki 166, 168, 174–177, 179
– rozpoznanie 166, 167
– rozważania lecznicze 166
ścieranie się ceramiki endoprotezy 286

T
T-regulatorowe komórki, Treg (CD4+CD25high+FOXP3+) 72, 77, 81, 83
t(4;14)(p16;q32) 32, 36, 37, 38, 39, 46, 47, 52
t(6;14)(p21;q32) 37
t(11;14)(q13;q32) 36
t(14;16)(q32;q23) 36, 38, 39, 46, 47
talidomid 33, 150–156, 160, 184, 186, 193–202, 204–206, 306, 308, 312, 313, 374–376, 378, 380–382, 388
– mechanizm działania 193, 195, 199
tanespimycyna (KOS-953, 17-AAG) 384, 385
technika a-CGH 35, 48
technika porównawczej hybrydyzacji genomowej 35, 48
temisirolimus (CCI-779) 384
termin operacji 281
TGF-beta 72, 77–79, 81–83
Th1-T helper 1 76
Th2-T helper 2 76
Thal-Dex 376, 379, 380
toksyczność lekowa 184
tomografia komputerowa (TK) 274–276
TRAF3 42
tramadol 352, 355
translokacje MAF 46

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 403

transplantacja komórek krwiotwórczych 209, 226
trisomie 32, 35, 39, 41
tryb odroczony operacji 281
typ złamania kości 281

U
ubytki osteolityczne 291
ukrwienia tkanki kostnej 274
usprawnianie ruchowe 285
uszkodzenie
– aksonalne 309
– beleczek kostnych 276
– cienkich włókien 308, 311
– grubych włókien 308
– kości 275, 282
utrata
– krwi 285
– masy kostnej 273
– tkanki kostnej 272

V
VAD 376, 379, 389, 392, 393
VEGF 78, 81, 83, 386
VISTA 378
Vorinostat (SAHA) 381, 385, 389, 391, 393–396

W
wałeczki w moczu 117, 118, 119, 120
warfaryna 101, 104
wczesne obluzowanie panewki endoprotezy 285
wertebroplastyka 261–267
wirus Epsteina-Barr (EBV) 23
wolne łańcuchy lekkie 56, 58–61, 66–68
wskazanie do operacji ortopedycznej 281
wsparcie pacjenta w chorobie 369, 370
współczynnik przesączania kłębuszkowego 111
wymiana endoprotezy 285

Z
zaburzenia
– 16q 44
– chromosomu 1 32, 41
– funkcji nerek 273
– ukrwienia nasad kości 276
zachowawcze leczenie 277
zagrażające złamanie 255
zakażenie 235–245
zakrzepica żył głębokich 99
zaopatrzenie rehabilitacyjne 341
zapalenie
– mięśnia sercowego 128, 129
– osierdzia 128, 129
zatorowość płucna 99
zespolenia stabilne 282
zespolenie zamknięte 281
– gwóźdź śródszpikowy ryglowany 281
– metoda otwarta 282
– metoda zamknięta 282
– płytą LISS 281
– płytą LISS/LCP 282
– śruby biowchłanialne 282
– śruby kaniulowane 282
zespół
– Fanconiego 113, 119, 121
– hemolityczno-mocznicowy 115
– nadlepkości 112, 118, 119
– nerczycowy 110, 119
– operacyjny 282
złamanie
– dostawowe 281, 282
– implantu 285
– kompresyjne 261, 267, 271
– kości 274, 275, 277, 281
– kości długich 281
– kości miednicy 283
– kręgów 280
– otwarte 281
– patologiczne 270, 271, 273–277, 281, 283, 286
– wielomiejscowe 281
– wielopoziomowe 281
zmiany kostne w szpiczaku 291
zmiany lityczne 273
zmiany osteolityczne 271, 273, 286
zmiany zwyrodnieniowe 270, 276, 283, 284
– stawu biodrowego 276, 283
zoledronian 297, 298
zrost złamania 282
związki alkilujące 383

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 404

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 405

NOTATKI

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 406

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 407

indeks_:Layout 1 2010-07-12 11:41 Strona 408