

Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego poniżej 65.–70. roku życia oraz rola terapii podtrzymującej po przeszczepieniu komórek macierzystych

Treatment of patients with multiple myeloma than 65–70 years of age
and the role of maintenance therapy after transplantation stem cells

dr n. med. Artur Jurczyszyn

*Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki*



autor zdjęcia: Jakub Wróbel

STRESZCZENIE

Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego uległo w ostatnim dziesięcioleciu istotnym zmianom, które są wynikiem lepszego zrozumienia biologii schorzenia, zastosowania skuteczniejszych leków i lepszej opieki wspomagającej. Wysokodozowana chemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (SCT, ang. *stem cell transplantation*) jest skuteczną metodą leczenia choroby oraz istotnym elementem postępowania terapeutycznego. W związku z potencjalnym wpływem leczenia na ewentualną mobilizację komórek macierzystych, decyzje dotyczące wstępnej terapii zależą od tego, czy pacjent kwalifikuje się do przeszczepu, czy też nie spełnia kryteriów wykonania tej procedury. Celami leczenia wstępnego pozostają szybkie opanowanie choroby, pozwalające na odwrócenie jej powikłań, oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu przy zachowaniu minimalnej toksyczności. Wprowadzenie nowych leków, takich jak talidomid, bortezomib i lenalidomid, umożliwiło osiągnięcie tych celów, a skojarzenie tych specyfików doprowadziło również do uzyskania odpowiedzi terapeutycznych o bezprecedensowej głębokości. Badane jest również zastosowanie nowszych preparatów w leczeniu podtrzymującym po przeszczepie komórek macierzystych (KM). W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnych sposobów leczenia nowo rozpoznanego szpiczaka u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak, terapia dopasowana do ryzyka, leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów, przeszczep komórek macierzystych

ABSTRACT

Treatment of myeloma has changed significantly in the past decade as results of better understanding of disease biology, more effective treatments, and improved supportive care. Autologous stem cell transplantation (SCT) is an effective treatment for myeloma and remains a critical component in its management. Given the potential impact of therapy on stem cell collection, initial treatment decision in myeloma still depend on the patient's transplant eligibility. The goals of initial therapy remain rapid disease control allowing for reversal of complications, as well as reduction in the risk of early death – all with minimal toxicity. The introduction of new drugs such as thalidomide, bortezomib, and lenalidomide has enabled us to achieve this goal, and combinations of these drugs have also led to unprecedented response depth. In addition, the drugs are newer being explored as maintenance therapy following SCT. This review summarizes the current approach to the treatment of newly diagnosed myeloma in transplant-eligible patients.

KEY WORDS: myeloma, risk-adapted therapy, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, stem cell transplantation

WPROWADZENIE

Szpiczak mnogi (MM, ang. *multiple myeloma*) jest złośliwym nowotworem hematologicznym, dotyczącym w Stanach Zjednoczonych każdego roku około 20 000 nowych pacjentów. Czyni go to jednym z częstszych nowotworów hematologicznych [1]. Choroba pozostaje nadal nieuleczalna, choć czas przeżycia uległ w ostatnim dziesięcioleciu ponaddwukrotnemu wydłużeniu, szczególnie u młodszych chorych. Objawowy szpiczak mnogi zazwyczaj pojawia się u osób starszych, przy czym średni wiek zachorowania wynosi 67–70 lat. Jednak przeprowadzone w ostatnim czasie badania wskazują, że u większości pacjentów przesłanki stwierdzenia zaburzenia klonalności plazmocytołów istnieją już około 10 lat lub wcześniej przed rozpoznaniem [2]. U większości tych pacjentów stwierdza się gammopatię monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), w mniejszej podgrupie zaś możliwe jest kliniczne rozpoznanie przejściowej fazy bezobjawowego (tłącego się) szpiczaka mnogiego (SMM, ang. *smoldering multiple myeloma*) [4]. Obecność bezobjawowej fazy i brak jakichkolwiek dowodów sugerujących, że wczesna interwencja może zmieniać naturalny przebieg choroby, nakazują uważne rozpoznawanie szpiczaka mnogiego.

ROZPOZNAWANIE I STRATYFIKACJA RYZYKA

Informacje wymagane do rozróżnienia MGUS, SMM i aktywnej, objawowej choroby wymagającej leczenia można

uzyskać dzięki powiązaniu różnych metod klinicznych, badań laboratoryjnych i technik obrazowania (tab. 1).

TABELA 1
Rozpoznawanie MGUS, SMM i MM.

MGUS: gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
Białko monoklonalne w surowicy (<30 g/l)
<10% plazmocytołów w szpiku
Brak oznak innych zaburzeń proliferacji limfocytów B
Brak upośledzenia powiązanych narządów lub tkanek ^a
SMM: bezobjawowy („tłący się”) szpiczak mnogi
Białko monoklonalne w surowicy (>30 g/l) i/lub klonalne plazmocyty szpiku kostnego >10%
Brak upośledzenia powiązanych narządów lub tkanek ^a
MM: szpiczak mnogi (aktywny lub objawowy)
Klonalne plazmocyty szpiku kostnego >10%
Obecność białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu
Klonalne plazmocyty szpiku kostnego lub plazmocytoły
Upośledzenie powiązanych narządów lub tkanek ^a

^aObjawy CRAB – podwyższenie stężenia wapnia (ang. *calcium elevation*) (>1 mg/dl powyżej górnej granicy normy), niewydolność nerek (ang. *renal dysfunction*) (kreatynina >2 g/dl), anemia (hemoglobina 2 g/dl poniżej granicy normy) lub zmiany kostne (ang. *bone lesions*) (zmiany lityczne lub osteoporoza ze złamaniem kompresyjnym) – przypisywane zaburzeniu czynności plazmocytołów.

Ważne jest również, aby odróżnić MM od innych schorzeń związanych z obecnością białka monoklonalnego, na przykład amyloidozy AL (AL), makroglobulinemii Waldenströma (WM) czy zespołu POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka monoklonalnego oraz zmiany skórne). Konieczność leczenia jest zazwyczaj wyznaczana przez obecność jednej lub kilku

cech CRAB (hiperkalcemia, niewydolność nerek, anemia i osteoliza kostna). Ważne jest potwierdzenie, że cechy CRAB są wtórne względem procesów zachodzących w plazmocytach, ponieważ niewydolność nerek, anemia czy hiperkalcemia w populacji pacjentów starszych mogą być tłumaczone również innymi schorzeniami. Po rozpoznaniu należy dokonać kompleksowej oceny znanych czynników ryzyka choroby [3]. W odniesieniu do nowo diagnozowanej choroby opisano wiele czynników ryzyka (tab. 2), jednak o wyniku choroby wydają się decydować

TABELA 2
Systemy prognostyczne w szpiczaku mnogim.

Klasyfikacja mSMART [5]
Szpiczak o standardowym ryzyku
Normalne wyniki FISH/badań cytogenetycznych
t(11;14)
Hiperdiploidalność
Szpiczak o wysokim ryzyku
Del 17p, t(4;14) albo t(14;16) w badaniu FISH
Delecja 13 lub hiperdiploidalność w badaniu cytogenetycznym
PCLI >3%
β_2 -mikroglobulina w surowicy >5,5 $\mu\text{g/dl}$ (pod nieobecność niewydolności nerek)
Międzynarodowy system określania stadium szpiczaka mnogiego (ISS) [13]
Stadium I: β_2 -mikroglobulina w surowicy <3,5 mg/l; albumina w surowicy >3,5 g/dl
Stadium II: nie stadium I i nie stadium III
Stadium III: β_2 -mikroglobulina w surowicy >5,5 mg/l
Inne czynniki prognostyczne
Wiek
Stan czynnościowy
Wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej
Plazmocyty we krwi krążącej
Nieprawidłowe stężenie wolnych lekkich łańcuchów w surowicy
Plazmablastyczna morfologia
Zwiększona gęstość mikronaczyń szpiku kostnego

FISH – hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ*; PCLI – wskaźnik proliferacyjny plazmocytozów.

przede wszystkim różnego rodzaju anomalie genetyczne. W oparciu o kombinację badań cytogenetycznych na etapie metafazy i hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* istnieje możliwość wstępnego sklasyfikowania pacjentów na tych ze szpiczakiem hiperdiploidalnym i na tych ze szpiczakiem niehiperdiploidalnym [4]. Szpiczak hiperdiploidalny, charakteryzujący się trisomią różnych nieparzystych chromosomów (zwłaszcza chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 i 21), występuje u 50–60% pacjentów. Z kolei u pacjentów z grupy szpiczaków niehiperdiploidalnych zazwyczaj występują translokacje obejmujące *locus* łańcucha ciężkiego (IgH)

w chromosomie, obserwowane u pozostałych 40–50% pacjentów. Translokacje mogą dotyczyć różnych chromosomów partnerskich – typowe przykłady to: 11q13, 6p21, 16q23, 20q12 i 4p16. Ponadto u niemal 15% pacjentów w konwencjonalnym badaniu genetycznym i nawet u 50% pacjentów w badaniu FISH można zaobserwować utratę pojedynczego allelu chromosomu lub delecję w jego dłuższym ramieniu (del13q) [4]. Pacjenci z hiperdiploidalnością i t(11;14) wydają się osiągać względnie lepsze wyniki po leczeniu, natomiast pacjenci z t(4;14), t(14;16) i del 17p charakteryzują się bardziej dynamicznym przebiegiem klinicznym choroby z krótszym czasem trwania odpowiedzi i krótszym całkowitym czasem przeżycia (OS). Międzynarodowy system określania stadium szpiczaka (ISS) opiera się na dwóch prostych badaniach: stężenia β_2 -mikroglobuliny i albuminy w surowicy, umożliwiających klasyfikację pacjentów do trzech grup o różnych wynikach przebiegu choroby. W przeprowadzonych ostatnio badaniach wykazano, że podział ten ma zastosowanie również w przypadku nowych leków [5]. Przed ich wprowadzeniem stratyfikacja ryzyka miała minimalny wpływ na decyzje terapeutyczne, jako że dostępnych było niewiele opcji. Jednak wyniki ostatnich badań wskazują, że stosowanie określonych specyfików u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka może mieć korzystny wpływ na wyniki, co otwiera drogę do stosowania w tej chorobie leczenia dostosowanego do ryzyka [3].

LECZENIE WSTĘPNE

Cele wstępnego leczenia szpiczaka mnogiego obejmują szybkie opanowanie choroby, pozwalające na odwrócenie jej powikłań, takich jak hiperkalcemia, niewydolność nerek i niedokrwistość, oraz zapobieganie dalszemu niszczeniu kości, zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu i umożliwienie pobrania komórek macierzystych [3]. W rezultacie spośród leków i skojarzeń stosowanych w terapii zazwyczaj unikano środków takich jak melfalan, który może uszkadzać KM oraz niekorzystnie wpływać na proces pobierania komórek macierzystych. W związku z powyższym przed włączeniem jakiegokolwiek leczenia należy zdecydować, czy pacjent kwalifikuje się do przeszczepu. Podczas randomizowanych badań z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) zazwyczaj wykluczano pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jeśli włączano pacjentów w podeszłym wieku, zmniejszono podawane im dawki melfalanu [6]. Doświadczenia z wielu ośrodków wskazują jednak, że starannie wybrani pacjenci

mogą być bezpiecznie poddawani przeszczepom KM do 75. r.ż., o ile nie występują u nich istotne choroby współistniejące [7].

OPCJE TERAPEUTYCZNE

Najbardziej korzystny wpływ na wstępne leczenie szpiczaka mnogiego miało prawdopodobnie wprowadzenie nowych leków. Tradycyjne schematy, takie jak VAD (winkrystyna, adriamycyna i deksametazon) albo deksametazon w dawkach pulsacyjnych, ustąpiły miejsca różnym skojarzeniom obejmującym jeden lub kilka nowych leków. Specyfiki te charakteryzują się znacznie wyższą skutecznością, lepszą tolerancją i wygodnymi schematami dawkowania, umożliwiającymi sprawowanie opieki nad pacjentem w trybie ambulatoryjnym. Talidomid i lenalidomid mogą być podawane doustnie.

TALIDOMID

Talidomid był pierwszym z nowych leków wprowadzonych do leczenia szpiczaka. W skojarzeniu z deksametazonem w badaniach 2. i 3. fazy osiągnano odsetki odpowiedzi na poziomie 63–72% [8]. Wyniki te stały się podstawą do przeprowadzenia dwóch dużych badań skojarzenia talidomid–deksametazon (TD) w porównaniu z samym deksametazonem. W badaniu ECOG E1A00 ogólny odsetek odpowiedzi dla schematu TD w leczeniu wstępnym (63%) był znamienne wyższy niż odpowiedni odsetek dla samego deksametazonu (41%), jednak wyższa była także toksyczność tego schematu skojarzonego [9]. Podobne odsetki odpowiedzi obserwowano również w drugim badaniu. Poprawione odsetki odpowiedzi przełożyły się na znacznie dłuższy czas do wystąpienia progresji (odpowiednio 17,4 miesiąca i 6,4 miesiąca) [10]. W serii badań klinicznych porównywano również schemat TD z dodatkiem lub bez dodatku doksorubicyny ze schematem VAD [11]. We wszystkich badaniach dodanie talidomidu do terapii wiązało się z wyższymi odsetkami odpowiedzi i głębszymi odpowiedziami na leczenie niż w monoterapii deksametazonem lub schematami typu VAD. U pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych różnice w odsetkach odpowiedzi nie były już jednak istotne, a włączenie talidomidu nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia po przeszczepie. W rezultacie skojarzenie TD przestało być stosowane jako częsty schemat leczenia wstępnego szpiczaka. Niemniej jednak schemat ten nadal zachowuje wartość ze względu na niski koszt (co pozwala na jego stosowanie w wielu krajach rozwijających się),

łatwość podawania (preparaty doustne) oraz osiągnięcie wyników porównywalnych z obserwowanymi w przypadku bardziej tradycyjnych, uciążliwych schematów typu VAD. Szczególnie interesujące jest skojarzenie schematu TD z cyklofosfamidem (CTD), charakteryzujące się wysokim stopniem skuteczności i znakomitą profilą toksyczności. W badaniu MRC Myeloma IX 1970 pacjentów zrandomizowano do grup leczonych w ramach wstępnej terapii szpiczaka schematami skojarzonymi zawierającymi talidomid bądź niezawierającymi go [12]. Młodszych pacjentów randomizowano do grup przyjmujących schematy CTD albo CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), a następnie poddawano ich autologicznemu przeszczepowi KM. Starszych zaś pacjentów przydzielano do grup przyjmujących melfalan i prednizon (MP) lub osłabiony (ang. *attenuated*) schemat CTD (CTDa). W obu grupach kwalifikujących się do przeszczepu pacjentów randomizowano do przyjmowania niskich dawek talidomidu lub braku leczenia podtrzymującego po zakończeniu leczenia wstępnego. Dołączenie talidomidu do leczenia wstępnego doprowadziło do wzrostu zarówno odsetków, jak i głębokości odpowiedzi we wszystkich grupach wiekowych.

BORTEZOMIB

Bortezomib, pierwszy lek w klasie inhibitorów komórkowego proteasomu, początkowo wykazywał większe odsetki odpowiedzi i czasy całkowitego przeżycia niż deksametazon [13]. Po dokonaniu powyższej obserwacji przeprowadzono serię badań klinicznych nad zastosowaniem bortezomibu z deksametazonem lub bez deksametazonu w leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego. Osiągnięto całkowite odsetki odpowiedzi na poziomie 38–40% dla monoterapii bortezomibem i 67–88% po dołączeniu deksametazonu [14]. W dużym badaniu 3. fazy francuscy badacze porównywali schemat obejmujący bortezomib i deksametazon (VD) ze schematem VAD. Wykazali poprawę odsetków odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji w ramach leczenia wstępnego przed jednym lub dwoma przeszczepami komórek macierzystych [14]. W przeciwieństwie do talidomidu, poprawa odpowiedzi obserwowana w przypadku bortezomibu utrzymywała się również po przeszczepie komórek macierzystych. Jak dotąd nie wykazano wydłużenia całkowitego czasu przeżycia, jednak na takie wyniki miała prawdopodobnie wpływ dostępność innych nowych leków do stosowania w terapii ratunkowej. W ramach prób

poprawy skuteczności leczenia do bortezomibu i deksametazonu dodawano również inne leki, takie jak cyklofosfamid czy doksorubicyna. Szczególnie obiecujące wydaje się skojarzenie z cyklofosfamidem, charakteryzujące się bardzo wysokim odsetkiem głębokich odpowiedzi na leczenie wstępne. W dużym badaniu 3. fazy, prowadzonym z udziałem pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, schemat obejmujący bortezomib, doksorubicynę i deksametazon (PAD) porównywano ze schematem VAD. Po obu schematach leczenia wstępnego stosowano przeszczep komórek macierzystych, a następnie leczenie podtrzymujące bortezomibem w grupie PAD i talidomidem w grupie VAD. Opublikowane w ostatnim czasie wyniki wskazują nie tylko na poprawę głębokości i odsetka odpowiedzi, lecz także na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) u pacjentów przyjmujących bortezomib.

LENALIDOMID

W związku z toksycznością talidomidu podjęto wysiłki w kierunku opracowania jego pochodnych zachowujących istotną aktywność immunomodulacyjną bez działań ubocznych. Początkowo wykazano, że rezultat tych wysiłków – lenalidomid – był bardzo aktywny w leczeniu nawrotowego szpiczaka. W późniejszym czasie, w badaniu 2. fazy, w którym stosowano skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (Rev/Dex, RD) w charakterze leczenia wstępnego, zaobserwowano ogólny odsetek odpowiedzi na poziomie 91%, z całkowitą remisją (CR) na poziomie 18% i bardzo dobrymi odpowiedziami częściowymi (VGPR) na poziomie 38% [15]. Wkrótce przeprowadzono dwa duże badania 3. fazy. W jednym porównywano schemat RD z monoterapią deksametazonem, w drugim zaś – dwie różne dawki deksametazonu w skojarzeniu z taką samą dawką lenalidomidu [16]. Zgodnie z oczekiwaniami dołączenie lenalidomidu do deksametazonu znacząco poprawiło odsetki odpowiedzi i PFS. W randomizowanym badaniu ECOG E4A03 porównywano lenalidomid i deksametazon w standardowej dawce (40 mg w dniach 1.–4., 9.–12. i 17.–20.) z lenalidomidem i deksametazonem w niskiej dawce (40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22.). W badaniu tym wykazano, że grupa przyjmująca wysokie dawki deksametazonu charakteryzowała się, w porównaniu z grupą przyjmującą lenalidomid i niskie dawki deksametazonu, wyższymi odsetkami odpowiedzi, a także znacząco wyższymi odsetkami ciężkich zdarzeń niepożądanych [16]. Co najważniejsze, w grupie przyjmującej niską dawkę deksametazonu

osiągnięto znacznie lepsze czasy całkowitego przeżycia (zwłaszcza w odniesieniu do śmiertelności wczesnej). Podobnie jak w przypadku innych leków, w serii mniejszych badań klinicznych badano również skojarzenia lenalidomidu z cyklofosfamidem i doksorubicyną. Skojarzenia te charakteryzowały się obiecującą aktywnością.

SKOJARZENIA TERAPII

W kolejnych badaniach koncentrowano się na skojarzeniach nowych leków ze starszymi środkami, takimi jak antracykliny czy środki alkilujące. Skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu porównywano w badaniu 3. fazy ze schematem VAD w charakterze wstępnego leczenia przed przeszczepem komórek macierzystych. Uzyskano znacznie wyższe odsetki i głębokości odpowiedzi podtrzymanych po pojedynczym lub podwójnym przeszczepie KM, co przekładało się również na poprawę PFS [17]. Następnie w badaniu 2. fazy oceniano skojarzenie lenalidomidu z bortezomibem i deksametazonem. Osiągnięto 100% odpowiedzi, w tym odpowiedzi VGPR lub lepsze u niemal dwóch trzecich nowo zdiagnozowanych pacjentów. W nowszych badaniach analizowano możliwość dołączenia do skojarzenia bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu (VRD) cyklofosfamid lub doksorubicyny, uzyskano wyższe odsetki i głębszą odpowiedź niż w przypadku tradycyjnego schematu. Kilka takich skojarzeń jest przedmiotem trwających badań 3. fazy z udziałem pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.

JAK WYBRAĆ LECZENIE WSTĘPNE?

W kontekście podstawowych celów leczenia wstępnego większość schematów zawierających lenalidomid lub bortezomib prowadzi do szybkiego opanowania choroby u większości pacjentów, ma akceptowalny profil toksyczności i zmniejsza ryzyko wczesnej śmiertelności. Rzeczywiście, wczesna śmiertelność dla schematu zawierającego lenalidomid i deksametazon w badaniu E4A03 wyniosła tylko 0,5%. Było to wyjątkową poprawą w porównaniu ze wskaźnikiem niemal 10% obserwowanym w przypadku schematu TD lub któregośkolwiek z tradycyjnych podejść. Ponadto opisywane schematy prowadziły do nieodnotowywanych wcześniej odsetków odpowiedzi. Stosowanie skojarzeń trójlekowych i czterolekowych w ostatnich badaniach doprowadziło do osiągnięcia całkowitych odpowiedzi wynoszących 100%, z odsetkami odpowiedzi VGPR powyżej 70%, co nie było dotychczas obserwowane nawet w przypadku przeszczepu komórek macierzystych. Choć

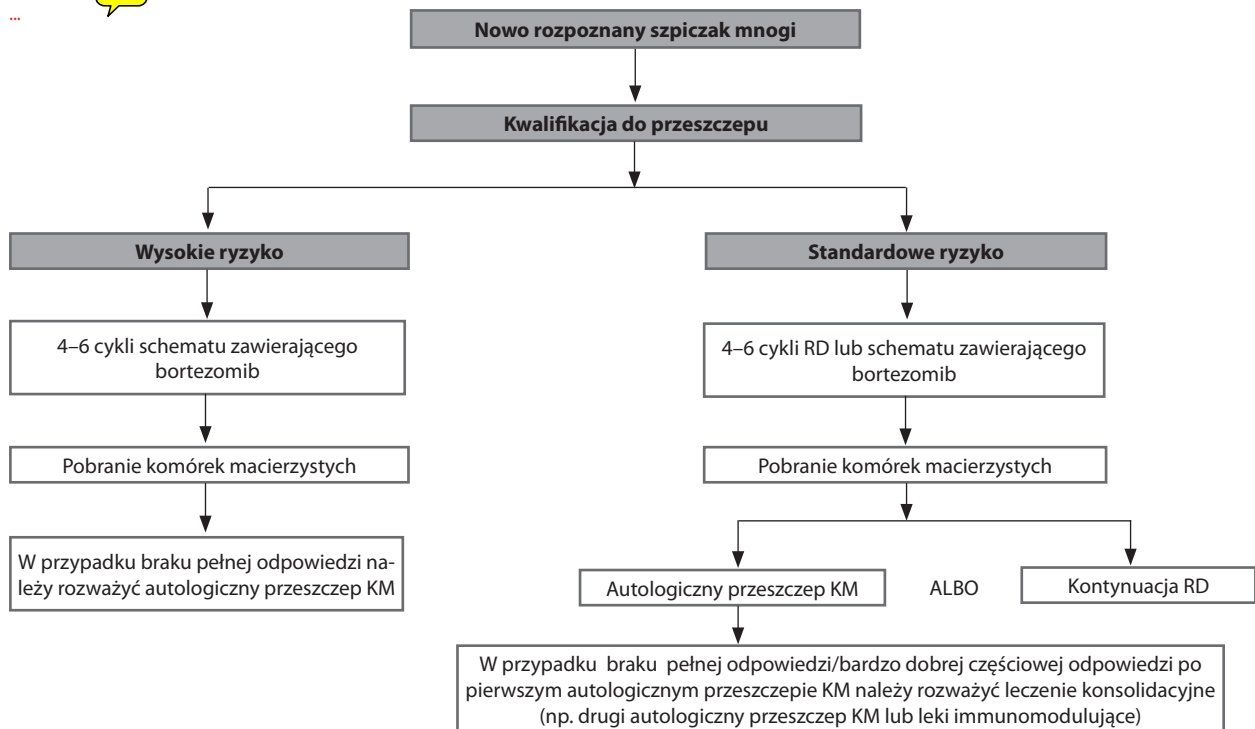
stosowanie lenalidomidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia pobrania komórek macierzystych, problem ten został w większości zażegnany przez rutynowe stosowanie mobilizacji w oparciu o podawanie cyklofosfamidu oraz dostosowane do ryzyka stosowanie pleriksaforu jako środka mobilizującego.

Interpretacja powyższych danych prowadzi do znacznych różnic opinii w kwestii sposobu podejmowania decyzji co do leczenia wstępnego. Jak dotąd nie stwierdzono spójnego przełożenia głębokości odpowiedzi na poprawę całkowitego czasu przeżycia, choć stanowi ona kamień milowy na drodze do opracowania skutecznego leku. Skojarzenia wielolekowe pozwoliły na osiągnięcie głębszej odpowiedzi, jednak w badaniach 3. fazy nie wykazano jak dotąd żadnej poprawy OS w porównaniu z mniej intensywnymi, a tym samym mniej toksycznymi schematami z wykorzystaniem nowych leków. Racjonalne wydaje się więc, że sekwencyjne stosowanie nowych leków może prowadzić do porównywalnych wyników ze zmniejszoną toksycznością i poprawą jakości życia w porównaniu z intensywnymi wielolekowymi skojarzeniami. Powinno to być brane pod uwagę do mo-

mentu, w którym badania kliniczne nie wykażą, że bardziej intensywne wczesne interwencje mogą zmienić naturalny przebieg choroby.

Wyniki ostatnich badań otworzyły jednak również drogę do opracowania strategii pozwalających na indywidualizację terapii. Pacjenci wysokiego ryzyka na skutek anomalii genetycznych charakteryzują się gorszymi wynikami i znacznie krótszym czasem przeżycia niż chorzy z grupy standardowego ryzyka. W kilku badaniach wykazano, że bortezomib może prowadzić do poprawy wyników leczenia pacjentów z powodującymi wysokie ryzyko translokacjami łańcucha IgH i anomaliami chromosomu 13. Z kolei dane opracowane na podstawie analizy kohorty chorych leczonych przede wszystkim w oparciu o leki immunomodulujące (IMiD) wskazywały, że pacjenci z chorobą o wysokim stopniu ryzyka nadal charakteryzują się słabymi wynikami. Na podstawie powyższych informacji naszym zaleceniem stało się stosowanie schematu RD u pacjentów z chorobą o standardowym stopniu ryzyka i skojarzeń na bazie bortezomibu RD u pacjentów z chorobą o wysokim stopniu ryzyka (ryc. 1) [3].

RYCINA 1



Podjęcie terapeutyczne w przypadku pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim (MM) kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Jeśli komórki macierzyste mają zostać pobrane od pacjenta z chorobą o standardowym stopniu ryzyka mającego ponad 65 lat lub poddawanego czterem lub większej liczbie cykli schematu RD, należy rozważyć chemioterapię w połączeniu z mobilizacją czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów lub pleriksaforem. Kontynuacja schematu RD jest opcją dla pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie indukcyjne o niskiej toksyczności; deksametazon jest zazwyczaj odstawiany po upływie pierwszego roku. CR – odpowiedź pełna (ang. *complete response*); IMiD – lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*); RD – lenalidomid + deksametazon; VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*).

Zdarzają się również inne okoliczności, w których preferowany może być określony lek lub schemat leczenia. Okoliczności te obejmują niewydolność nerek, będącą częstym objawem szpiczaka w momencie prezentacji. Niewydolność nerek może być wystarczająco ciężka, by zachodziła konieczność dializowania. Skojarzenia zawierające nowsze leki charakteryzują się szybkim działaniem i są w stanie szybko zmniejszać stężenie białka monoklonalnego, zwłaszcza łańcucha lekkiego, odpowiedzialnego za nefropatię wałeczkową u tych pacjentów. Ponadto kilka nowszych leków, takich jak bortezomib czy talidomid, nie wymaga czynności nerek do ich eliminacji i można je podawać pacjentom z niewydolnością nerek bez konieczności dostosowywania dawki. Skojarzenia takie jak bortezomib, talidomid i deksametazon czy bortezomib, doksorubicyna i deksametazon mogą być podawane takim pacjentom w celu szybkiego zmniejszenia obciążenia nowotworowego.

LECZENIE KONSOLIDACYJNE: ROLA PRZESZCZEPU KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Wysokodozowaną terapię i autologiczny przeszczep komórek macierzystych wprowadzono początkowo w ramach próby skonsolidowania korzyści z leczenia wstępnego poprzez wykorzystanie zdolności wysokich dawek melfalanu do przewyciężenia oporności na konwencjonalne leki. W serii dużych badań klinicznych 3. fazy potwierdzono korzystny wpływ przeszczepu KM na czas przeżycia w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym [6]. Jednak było wyraźnie widoczne, że nie wszyscy pacjenci odnieśli korzyść, jako że nie obserwowano spójnego wzrostu całkowitego czasu przeżycia w różnych badaniach. Wykazano również, że przeszczep komórek macierzystych miał podobny wpływ na całkowity czas przeżycia niezależnie od tego, czy był stosowany w charakterze leczenia konsolidacyjnego, czy też leczenia ratunkowego po pierwszym nawrocie choroby. Podkreśla to, że przeszczep komórek macierzystych powinien być traktowany jako jeden ze schematów, nie zaś jako platforma, na której należy opierać inne schematy leczenia. Również rola samego przeszczepu komórek macierzystych ewoluowała wraz z ostatnimi postęпами w opisywanej dziedzinie.

W odniesieniu do roli przeszczepu komórek macierzystych zazwyczaj pojawiają się dwa pytania. Czy nadal należy uważać przeszczep za część arsenału terapeutycznego w zwalczaniu szpiczaka? Jeśli tak, to jaki jest idealny moment na

wykonanie przeszczepu? Znaczenie przeszczepu zakwestionowano w oparciu o odsetki odpowiedzi obserwowane w przypadku skojarzeń nowych leków, w szczególności w odniesieniu do wielolekowych skojarzeń obejmujących więcej niż jeden nowy lek. Okazało się, że stosowanie nowych schematów prowadzi do bezprecedensowych odsetków odpowiedzi VGPR lub lepszych wśród pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim [16]. Stosowanie skojarzeń lenalidomidu lub bortezomibu w ramach przygotowania do podawania wysokich dawek melfalanu (HDM) wskazuje, że HDM zapewnia skokowy wzrost odsetków odpowiedzi nawet w świetle wysokich odsetków odpowiedzi obserwowanych w przypadku samego leczenia indukcyjnego. Przeszczep komórek macierzystych jest skuteczną metodą leczenia, prowadzącą do osiągnięcia długotrwałych odpowiedzi u większości pacjentów. W większości badań mediana czasu trwania odpowiedzi przekraczała 3 lata. Czas trwania odpowiedzi podczas stosowania IMiD i bortezomibu, zwłaszcza po leczeniu o ograniczonym czasie trwania, nie został dobrze scharakteryzowany, natomiast mediana czasu do wystąpienia progresji u pacjentów leczonych ciągle pierwotnym schematem RD wyniosła 31 miesięcy [18]. Obserwacje te pokazują, że przeszczep komórek macierzystych powinien być rozważany jako element podejścia terapeutycznego w przypadku szpiczaka, jednak niekoniecznie wskazują na konkretny czas wykonania przeszczepu w przebiegu choroby. Wyniki randomizowanych badań przeprowadzonych przed wprowadzeniem nowych leków i retrospektywne dowody z aktualnego okresu wykazują podobne czasy przeżycia po wczesnym lub opóźnionym wykonaniu przeszczepu komórek macierzystych [19]. Tak więc decyzja dotycząca czasu wykonania przeszczepu powinna się opierać na wynikach obserwowanych w leczeniu wstępnym, napotkanej toksyczności, wieku pacjentów (starsi pacjenci mogą już nie kwalifikować się do przeszczepu w chwili nawrotu z uwagi na wiek lub choroby współistniejące) oraz preferencjach chorych. Jeśli uważa się, że pacjent kwalifikuje się do przeszczepu komórek macierzystych, jednak preferowane jest podejście opóźnione, komórki macierzyste należy pobrać przy najbliższej okazji, korzystnie w okresie pierwszych 6 miesięcy po rozpoznaniu.

Innym podejściem do leczenia konsolidacyjnego w oparciu o przeszczep w przypadku optowania za opóźnieniem przeszczepu jest kontynuacja leczenia wstępnego. Tolerancja nowych leków i możliwość pozostawania na schematach leczenia przez długi czas doprowadziły do coraz

częstsze stosowania ciągłego leczenia wstępnego w podejściu konsolidacyjnym, czemu często towarzyszy większa głębokość odpowiedzi [18].

TANDEMOWY AUTOLOGICZNY PRZESZCZEP KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Badano planowe, sekwencyjne wykonywanie drugiego przeszczepu komórek macierzystych po pierwszym przeszczepie z zamiarem dalszego skonsolidowania odpowiedzi na pierwszy przeszczep. W kilku randomizowanych badaniach porównywano pojedynczy i podwójny (tandemowy) przeszczep komórek macierzystych. We francuskim badaniu (IFM94) czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń i odsetek przeżyć po upływie 7 lat były znacznie wyższe w grupie poddawanej podwójnemu przeszczepowi (odpowiednio 20% v. 10% i 42% v. 21%) [20]. W badaniu Bologna 96 drugi przeszczep znacznie wydłużał całkowity czas przeżycia (44% dla pojedynczego przeszczepu i 63% dla podwójnego przeszczepu po upływie 6 lat) [21]. W obu badaniach dołączenie drugiego przeszczepu przyniosło największą korzyść pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź VGPR po pierwszym przeszczepie. W badaniu klinicznym HOVON 24 czas PFS był znacznie dłuższy u pacjentów leczonych podwójnym przeszczepem, przy czym nie stwierdzono poprawy OS [22].

ALLOGENICZNY PRZESZCZEP KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Allogeniczne przeszczepy komórek macierzystych w szpiczaku badano jako potencjalny sposób długotrwałego opóźnienia choroby przez niemal dwadzieścia lat. Uzyskane dotychczas rezultaty mają jednak mieszany charakter: wysoką śmiertelność związaną z leczeniem (TRM, ang. *treatment-related mortality*), długotrwałe powikłania związane z chorobą, przeszczep przeciwko gospodarzowi i ciągłe ryzyko nawrotu. W ostatnim czasie do opanowania TRM zastosowano niemieloablacyjny allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (allo-SCT), opierający się raczej na przeciwnowotworowym działaniu przeszczepu niż na początkowej cytoredukcji w procesie warunkowania. Do badań IFM99-03/99-04 włączano pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka (stężenia $\beta_2M > 3$ mg/l i delecja 13. chromosomu przy rozpoznaniu) [23]. W badaniu IFM99-03 uczestniczyło 65 pacjentów ze stanowiącymi rodzeństwo dawcami o identycznym HLA, których przypisano do otrzymania allogenicznego przeszczepu komórek macie-

rzystych z utrwalaniem o obniżonej intensywności (RIC, ang. *reduced-intensity conditioning*). W badaniu IFM99-04 219 pacjentów bez dawców w postaci rodzeństwa o identycznym HLA zakwalifikowano do otrzymania drugiego autologicznego przeszczepu KM. W badaniu wykazano, że RIC i przeszczep allogeniczny wiązały się z gorszymi wynikami niż tandemowy przeszczep autologiczny. We włoskim badaniu 108 pacjentów w wieku poniżej 65 lat z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim poddano standardowemu przeszczepowi KM, utrwalaniu napromienianiem całego ciała niskimi dawkami promieniowania oraz allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych od rodzeństwa o identycznym HLA lub drugiemu autologicznemu przeszczepowi KM. Przy medianie czasu obserwacji kontrolnej wynoszącej 3 lata odsetek TRM wyniósł w grupie allo-SCT 11%, a w grupie tandemowego autologicznego przeszczepu KM 4%, odsetek przeżyć zaś wynosił 84% w porównaniu z 62% na korzyść grupy allo-SCT. Ostatnio wczesne wyniki badania 3. fazy tandemowego przeszczepu autologicznego w porównaniu z pojedynczym przeszczepem autologicznym i następczym niemieloablacyjnym przeszczepem allogenicznym od rodzeństwa o identycznym HLA nie wykazały żadnego korzystnego wpływu przeszczepu allogenicznego na czas przeżycia. W oparciu o powyższe dane preferujemy stosowanie przeszczepu allogenicznego w kontekście badań klinicznych prowadzonych z udziałem młodszych pacjentów cechujących się wysokim stopniem ryzyka.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Prawdopodobnie w znacznej mierze obserwowana ostatnio poprawa wyników terapii szpiczaka jest wynikiem polepszenia opieki wspomagającej nad pacjentami. Należy wziąć pod uwagę włączenie opieki wspierającej jako integralnej części postępowania terapeutycznego w szpiczaku.

ZMIANY KOSTNE

Bisfosfoniany (zarówno pamidronian, jak i kwas zoledronowy) są rutynowo stosowane u pacjentów ze szpiczakowymi zmianami kostnymi, ponieważ we wstępnych badaniach klinicznych wykazano korzyść z ich stosowania objawiającą się zmniejszoną liczbą tzw. zdarzeń kostnych. Ostatnio w pewnym stopniu opierano się przed długoterminowym stosowaniem bisfosfonianów z uwagi na zwiększone ryzyko martwicy kości szczęk. Choć większe ryzyko wynika ze stosowania kwasu zoledronowego, również stosowanie pamidronianu może prowadzić do wystąpienia

tego zdarzenia niepożądanego, przy czym ryzyko zależy od czasu trwania leczenia.

Ryzyko należy jednak ważyć z potencjalnymi korzyściami dla czasu przeżycia związanymi ze stosowaniem bisfosfonianów, jakie obserwowano w ostatnio opublikowanym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii [24]. Nasza praktyka obejmuje comiesięczne podawanie bisfosfonianów przez pierwsze 12–18 miesięcy po rozpoznaniu, z obniżeniem częstości podawania lub odstawieniem tych leków po upływie tego okresu. Późniejsze wznowienie leczenia dyktowane jest stanem choroby.

NIEDOKRWISTOŚĆ

Niedokrwistość w szpiczaku mnogim może być wieloczynnikowa, jednak z reguły ulega poprawie w wyniku skutecznego opanowania choroby. Poprawa ta jest jednak powolna i nie występuje u pacjentów z niewydolnością nerek ani ze znaczną mielotoksycznością związaną z leczeniem. Umieszczane w czarnych ramkach ostrzeżenia o możliwości gorszych wyników u pacjentów przyjmujących leki erytropoetyczne zmniejszyły entuzjazm dla ich stosowania. W przypadku szpiczaka równoczesne stosowanie erytropoetyny u pacjentów przyjmujących lenalidomid lub talidomid zwiększa ryzyko zakrzepicy. Jeśli nie stwierdza się braku poprawy stężenia hemoglobiny w związku ze skutecznym leczeniem szpiczaka, należy unikać stosowania erytropoetyny u pacjentów z tym schorzeniem. W przypadku równoczesnego stosowania erytropoetyny oraz lenalidomidu lub talidomidu należy rozważyć pełne leczenie przeciwzakrzepowe zamiast samej aspiryny.

ROLA LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

Wziąwszy pod uwagę ciągłe ryzyko nawrotu po zastosowaniu podejść konsolidacyjnych takich jak przeszczep KM, odnotowano rosnące zainteresowanie leczeniem podtrzymującym. Dzięki lepszej tolerancji i wyższej skuteczności nowszych preparatów leczenie podtrzymujące stało się przedmiotem przeprowadzonych w ostatnim czasie badań. W kilku randomizowanych badaniach analizowano rolę monoterapii talidomidem lub skojarzenia talidomidu z prednizonem jako leczenia podtrzymującego po pojedynczym lub tandemowym autologicznym przeszczepie KM [25]. Choć we wszystkich omawianych badaniach wykazano poprawę PFS, wpływ na OS był mieszany. W kanadyjskim badaniu oceniającym leczenie podtrzymujące talidomidem stwierdzono poprawę PFS bez poprawy OS. Co ważniejsze, opisano znaczny nieko-

rzystny wpływ leczenia podtrzymującego talidomidem na jakość życia.

Opublikowane w ostatnim czasie wyniki dwóch dużych badań klinicznych, prowadzonych w ramach prób ustalenia roli leczenia podtrzymującego, wskazują na dłuższe czasy przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, których następnie zrandomizowano do grup przyjmujących lenalidomid lub placebo [26, 27]. Po wykonaniu pojedynczego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych w związku z objawowym szpiczakiem mnogim 614 pacjentom podano lenalidomid w leczeniu konsolidacyjnym, a następnie zrandomizowano ich do grup otrzymujących lenalidomid lub placebo w ramach leczenia podtrzymującego. Czas przeżycia wolnego od progresji w grupie poddawanej leczeniu podtrzymującemu lenalidomidem uległ poprawie do 42 miesięcy od momentu randomizacji, w grupie placebo zaś wynosił on 24 miesiące. Całkowity odsetek przeżyć (OS) po upływie 5 lat od rozpoznania wyniósł 83% w obu grupach leczenia [26]. W innym badaniu, z udziałem 460 pacjentów, których poddano autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, a następnie zrandomizowano do grup otrzymujących lenalidomid lub placebo, czas do wystąpienia progresji wyniósł 42 miesiące w grupie lenalidomidu i 22 w grupie placebo. Nie podano danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia [27].

Zgodnie z zasadą *primum non nocere* lekarze powinni wziąć pod uwagę wiele kwestii związanych z leczeniem podtrzymującym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Poniżej przedstawiono omówienie tych kwestii oraz ich potencjalne zastosowanie w leczeniu innych nowotworów.

CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA

Choć PFS w grupach chorych przyjmujących lenalidomid ulegał wydłużeniu, przed zaleceniem leczenia podtrzymującego należy przekonująco wykazać wzrost całkowitego czasu przeżycia. Czas przeżycia wolnego od progresji może być użytecznym punktem końcowym w badaniach mających na celu rejestrację nowego leku do stosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego, ponieważ jest dobrym wyznacznikiem korzyści klinicznej. Jednak w ocenie leczenia podtrzymującego konieczne jest wykazanie istotnej poprawy OS. Gdyby w ocenie nowych leków nie stosować PFS, do stwierdzenia korzyści dla czasu przeżycia konieczny byłby nieproporcjonalnie długi czas. Spowodowałoby to

niepotrzebne opóźnienia we wprowadzaniu nowych leków przeciwko szpiczakowi mnogiemu.

Sytuacja wygląda inaczej w przypadku leczenia podtrzymującego zatwierdzonym już środkiem leczniczym. Wówczas pytanie brzmi nie tyle, czy nowy lek jest skuteczny, ile raczej czy lek dostępny już na rynku oferuje korzyść kliniczną. Pacjenci w grupie placebo muszą otrzymać lenalidomid w momencie nawrotu. Niezastosowanie lenalidomidu w tej populacji może skracać ogólny czas przeżycia. W odniesieniu do pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na lenalidomid, istnieje wysokie prawdopodobieństwo późniejszej odpowiedzi na ten lek po wystąpieniu nawrotu choroby przy stosowaniu placebo. U pacjentów, u których dojdzie do nawrotu choroby w trakcie leczenia podtrzymującego lenalidomidem, może dojść do oporności na dalsze leczenie tym terapeutycznym. W tym kontekście wydłużenie PFS nie wskazało na wystąpienie korzyści klinicznej i nie było dobrym czynnikiem prognostycznym poprawy całkowitego czasu przeżycia pacjentów ze szpiczakiem [14, 28].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Lenalidomid jest dość dobrze tolerowany. Cytopenie, zmęczenie i inne działania niepożądane są z reguły łatwe do opanowania. Lenalidomid jest jednak złożonym lekiem immunomodulującym. Podobnie jak w przypadku innych nowych leków, nie wiadomo, czy w przyszłości nie wystąpią związane z nim ciężkie działania niepożądane. Czy możliwe są szkodliwe efekty stosowania lenalidomidu rozpoznawalne dopiero po długotrwałym stosowaniu? Na przykład od wprowadzenia melfalanu (1958) [29] do stwierdzenia, że może on mieć związek z mielodysplazją/ostrą białaczką, minęło 12 lat [30]. Również analogi nukleozydów – fludarabina i kładrybina – dopiero w długoterminowej obserwacji okazały się indukować u niektórych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma mielodysplazję lub przekształcanie zmian w chłoniaka wielkokomórkowego [30]. Doniesiono o kilku przypadkach mielodysplazji/ostry białaczki szpikowej u pacjentów leczonych lenalidomidem, jednak pacjenci ci przyjmowali również melfalan, który jest znanym środkiem leukemogennym. Przed wyciągnięciem jakichkolwiek definitywnych wniosków wymagane jest przeprowadzenie większej liczby obserwacji kontrolnych. De facto już zaczynają się pojawiać pierwsze sygnały ostrzegawcze. Podczas dorocznego Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) w grudniu 2010 roku badacze francuscy Intergroupe Francophone

du Myélome poinformowali o wystąpieniu nowotworów złośliwych u 5,5% pacjentów przyjmujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem lenalidomidu i u 1% w grupie placebo [26]. W badaniu amerykańskiej grupy CALGB opisano częstość występowania wtórnych chorób nowotworowych u 6,5% leczonych lenalidomidem i u 2,6% pacjentów otrzymujących placebo [27]. Bardzo istotne jest, aby obie leczone grupy były uważnie obserwowane pod kątem występowania nowych nowotworów.

JAKOŚĆ ŻYCIA

Choć lenalidomid jest dość dobrze tolerowany, pacjenci muszą być poddawani regularnej obserwacji. Obserwacja ta wiąże się z wizytami w gabinecie lekarskim i badaniami morfologii krwi. W związku z tym pacjenci poddawani są ścisłemu nadzorowi medycznemu, co może powodować, że będą się uważali za chorych. Z kolei pacjenci poddani autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych nie są poddawani tak częstej obserwacji. Umiarkowane działania niepożądane lenalidomidu (np. zmęczenie) mogą również obniżać jakość życia pacjentów. Należy przeprowadzić badania jakości życia w celu stwierdzenia, czy wydłużenie PFS wiąże się z poprawą wyników jakości życia w ocenie pacjenta.

KOSZTY

Lenalidomid jest drogim środkiem, kosztującym pacjenta w USA około 80 000–100 000 USD rocznie. Czy system opieki medycznej stać na takie koszty leczenia choroby, z której lekarze nie gwarantują wyleczenia?

STAŁA DOSTĘPNOŚĆ I PODAWANIE LENALIDOMIDU W PRZYPADKU NAWROTU

Niestety, w obu przeprowadzonych ostatnio badaniach lenalidomid nie był podawany rutynowo, w ramach protokołu badania, pacjentom w grupie placebo po pierwszym nawrocie choroby. W związku z tym należy zagwarantować, aby pacjenci przyjmujący placebo w chwili wystąpienia nawrotu otrzymali lenalidomid. Jego niezastosowanie choćby w podgrupie pacjentów populacji kontrolnej może skracać czas przeżycia i utrudniać interpretację wyników badania. Leczenie podtrzymujące może być wskazane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których występują niekorzystne czynniki prognostyczne, takie jak niekorzystne anomalie cytogenetyczne czy profil ekspresji genów typowy dla wysokiego ryzyka. Obecnie brak wyraźnych dowodów

potwierdzających korzyść ze stosowania leczenia podtrzymującego u pacjentów po przeszczepie należących do grupy standardowego ryzyka, stanowiących co najmniej 80% wszystkich pacjentów cierpiących na szpiczaka. W celu stwierdzenia, czy długotrwałe leczenie podtrzymujące wiąże się z korzyścią dla tych pacjentów, wymagane są dalsze badania.

Powyższe zastrzeżenia dotyczące roli leczenia podtrzymującego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim mogą mieć zastosowanie również w przypadkach innych nowotworów obecnie uważanych za nieuleczalne (np. przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu), ponieważ również w przypadku tych nowotworów stawiane są pytania, czy drogie leki należy stosować wcześniej, czy też ich użycie należy opóźnić. Wczesne użycie aktywnego leku najprawdopodobniej doprowadzi do poprawy drugorzędowych punktów końcowych, jednak dopóki nie będzie można wykazać istotnej poprawy całkowitego czasu przeżycia, obserwowane poprawy nie muszą oznaczać korzyści klinicznej.

WNIOSKI

Podejścia i opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem uległy w ostatnim dziesięcioleciu istotnym zmianom. Długotrwałe opanowanie

choroby z zachowaniem jak najlepszej jakości życia pozostaje głównym celem terapii. Aby możliwe było osiągnięcie tych celów, leczenie wstępne powinno zostać dostosowane do ryzyka, przy czym pacjenci wysokiego ryzyka powinni otrzymywać leczenie na bazie bortezomibu, a celem terapii powinno być uzyskanie jak najgłębszej odpowiedzi. Z kolei w przypadku pacjentów standardowego ryzyka należy preferować bardziej sekwencyjne podejście z użyciem wszystkich dostępnych środków, jako że brak dowodów na poprawę czasu przeżycia w wyniku stosowania skojarzeń wielu leków. Przeszczep komórek macierzystych pozostaje skuteczną opcją terapeutyczną, którą można zastosować we wczesnym stadium choroby w charakterze leczenia konsolidacyjnego lub w momencie nawrotu jako leczenie ratunkowe. Rola leczenia podtrzymującego musi jeszcze zostać zdefiniowana. Nie należy uznawać leczenia podtrzymującego za standard opieki, dopóki dłuższa obserwacja nie wykaże poprawy ogólnego czasu przeżycia, choć należy poważnie rozważyć stosowanie długotrwałego leczenia podtrzymującego dostępnymi lekami u pacjentów z chorobą wiążącą się z wysokim ryzykiem. U tych pacjentów ogromne znaczenie ma opieka wspierająca; wszyscy pacjenci powinni otrzymywać bisfosfoniany przez 12–18 miesięcy, dalsze zaś leczenie powinno być uzależnione od przebiegu choroby.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277-300.
2. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412-7.
3. Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. et al.: Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 1095-1110.
4. Fonseca R., Barlogie B., Bataille R. et al.: Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* 2004; 64: 1546-58.
5. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al.: International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412-20.
6. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 91-7.
7. Kumar S.K., Dingli D., Lacy M.Q. et al.: Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: results from a matched pair analysis. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 614-7.
8. Rajkumar S.V., Hayman S., Gertz M.A. et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4319-23.
9. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D., Fonseca R., Greipp P.R., Eastern Cooperative Oncology G.: 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: 431-6.
10. Rajkumar S.V., Rosinol L., Hussein M. et al.: 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: 2171-7.
11. Lokhorst H.M., Schmidt-Wolf I., Sonneveld P. et al.: Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93: 124-7.

12. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.: The addition of thalidomide to the induction treatment of newly presenting myeloma patients increases the CR rate which is likely to translate into improved PFS and OS [abstract]. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; 114: 352.
13. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al.: Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557-60.
14. Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H. et al.: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4621-29.
15. Rajkumar S.V., Hayman S.R., Lacy M.Q. et al.: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-3.
16. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29-37.
17. Cavo M., Perrone G., Buttignol S. et al.: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone as induction and consolidation therapy before and after double autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase 3 study [abstract]. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116: 42.
18. Lacy M.Q., Gertz M.A., Dispenzieri A. et al.: Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 1179-84.
19. Ferman J.P., Ravaut P., Chevret S. et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-6.
20. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495-502.
21. Cavo M., Tosi P., Zamagni E. et al.: 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): 2434-41.
22. Sonneveld P., van der Holt B., Vellenga E. et al.: Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: final analysis of the HO-VON 24 trial [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: 2545.
23. Garban F., Attal M., Michallet M. et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474-80.
24. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.: First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989-99.
25. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al.: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-94.
26. Attal M., Cances Lauwers V., Marit G. et al.: Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for MYELOMA: final analysis of the IFM 2005-02 [abstract 310]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116(21): 310.
27. McCarthy P.L., Owzar K., Anderson K.C. et al.: Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 [abstract 37]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116(21): 37.
28. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376:2075-85.
29. Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N., Chebotareva L., Merkulova N.: Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1958; 68(3): 1128-32.
30. Kyle R.A., Pierre R.V., Bayrd E.D.: Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283(21): 1121-5.
31. Leleu X., Tamburini J., Roccaro A. et al.: Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia patients with nucleoside analogue-based therapy. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 71-3.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Artur Jurczyszyn
Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel./fax: (12) 424-74-26
e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl