

*Anna Dmoszyńska

Postępy w rozpoznawaniu szpiczaka plazmocytoowego oraz rekomendacje dotyczące leczenia

Advances in diagnosis of multiple myeloma and therapeutic recommendations

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się rozrostem i akumulacją monoklonalnych plazmocytów. Etiologia choroby jest nieznana. Translokacje w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin występują u 40-70% chorych na szpiczaka. Na podstawie obecności bądź nieobecności specyficznych zaburzeń genetycznych wyróżnia się postać hiperdiploidalną szpiczaka i niehiperdiploidalną, które różnią się przebiegiem klinicznym. W ostatniej dekadzie dokonano wielkiego postępu zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu szpiczaka. Zastosowane szerzej badania cytogenetyczne pozwoliły wyodrębnić grupy złego rokowania, w których wskazane jest zastosowanie nowych leków w odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania. Nowe leki talidomid, lenalidomid i bortezomib pozwalają uzyskać odpowiedź terapeutyczną u ponad 80% chorych, a kombinacja tych leków między sobą umożliwia uzyskanie remisji choroby prawie u wszystkich chorych co nasunęło pytania o miejsce i celowość wysokodawkowej terapii wspomaganą przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych. W pracy przedstawiono argumenty wskazujące, że HDT i PBSCT jest nadal standardem leczenia chorych poniżej 70. roku życia.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, wolne łańcuchy lekkie w surowicy, czynniki rokownicze, nowe leki, wysokodawkowa chemioterapia, transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Summary

Multiple myeloma is a multistep disease characterized by monoclonal plasma cells proliferation and accumulation. In the past decade dramatic progress in the diagnosis and therapy of multiple myeloma was achieved. Aetiology of disease is unknown. Immunoglobulin heavy chain gene translocations are present in 40-70% of newly diagnosed multiple myeloma patients. Specifically myeloma can be divided into hyperdiploid and non-hyperdiploid subtypes that differ in clinical course of disease. Cytogenetic studies allowed to select a group of high risk patients in which new drugs should be applied. New drugs such as thalidomide, lenalidomide and bortezomib allow to obtain in more than 80% of patients therapeutic response. The integrations of thalidomide, lenalidomide and bortezomib into existing treatment approaches raised several questions regarding the role and place of high dose therapy (HDT) supported by HDT and PBSCT (peripheral stem cell transplantation). In this review arguments supporting the place and role of HDT and PBSCT as a gold standard in patients younger than 70 years raised a question for discussion. Despite unusual progress in the therapy of multiple myeloma none of the available drugs are curative.

Key words: multiple myeloma, free serum light chain, prognostic factors, new drugs, high dose chemotherapy, bone marrow stem cell transplantation

WPROWADZENIE

Szpiczak plazmocytowy (syn. szpiczak mnogi) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem hematologicznym. Zachorowalność na

szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej waha się od 4,5 do 5 na 100 000 populacji. W roku 2008 w EU zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka mnogiego i 20 998 osób zmarło z tego powodu. Wg danych z 2003 1/3 chorych przeżywała 5 lat. Obecnie w erze nowych leków należy spodziewać się, że ok. 50% chorych ma szansę 7-letniego przeżycia. Około 70% chorych w chwili rozpoznania choroby ma

powyżej 65 lat, 15% jest w wieku 60-65 lat i około 15% ma mniej niż 60 lat. Mediana wieku zachorowania to ~70 lat. U dzieci szpiczak nie występuje. Niezwykle rzadko chorobę rozpoznaje się u osób poniżej 30. roku życia. Tylko 4% ma poniżej 40 lat. Stanem poprzedzającym wystąpienie szpiczaka jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS – *monoclonal gammopathy of unknown significance*). Częstość występowania tego zaburzenia ocenia się w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej na 3,2%. Ryzyko progresji MGUS do szpiczaka plazmocytoowego wynosi ~1% rocznie i utrzymuje się przez całe życie. U kilku procent chorych obserwuje się izolowany szpiczak kości (plazmocytoma) lub pozaszpikowy guz plazmocytowy, który zlokalizowany jest w tkankach miękkich. W tych przypadkach nie stwierdza się rozrostu plazmocytów w szpiku, obecności białka monoklonalnego we krwi i zmian osteolitycznych. U ~3% chorych może występować postać niewydzielająca, w której nie stwierdza się białka monoklonalnego we krwi ani w moczu ani we krwi, ale w surowicy można wykryć wolne łańcuchy lekkie (1, 2).

ETIOPATOGENEZA

Etiologia choroby jest nieznaną. Pierwszym etapem w rozwoju choroby jest unieśmiertelnienie komórki B w następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin w czasie przełączenia klasy (*switching*) i somatycznych hipermutacji powodujących zestawienie sekwencji wzmacniających genów immunoglobulinowych z onkogenami. Translokacje obejmujące geny łańcucha ciężkiego występują u 40-70% chorych. Czynniki, który wywołuje translokacje może być zależny od zaburzeń regulacji procesów zachodzących w centrum rozrodczym grudki chłonnej tj. rekombinacji izotopu i somatycznej hipermutacji. Wczesnym wydarzeniem w onkogenezie szpiczaka jest deregulacja cyklin D₁, D₂ i D₃. W większości przypadków szpiczaka stwierdza się duże stężenie mRNA cyklin. Ponad połowa chorych wykazuje nadekspresję cykliny D₁ (CCND₁), prawie połowa (48%) wykazuje nadekspresję cykliny D₂ (CCND₂), u 8% stwierdza się nadekspresję obu cyklin a 3% chorych wykazuje nadekspresję cykliny D₃ (CCND₃) (3, 4). Pierwotna translokacja Ig skutkuje ektopową ekspresją onkogenów (CCND1, CCND3, FGFR3/MMset/c-maf), co powoduje proliferację długożyjącej populacji plazmoblastów/plazmocytów. Nie są dokładnie poznane relacje między zaburzeniami kariotypu a translokacjami w obrębie łańcucha ciężkiego immunoglobulin. Sugeruje się, że niestabilność kariotypu może zapoczątkować proces karcynogenezy w szpiczaku. Następnie wtórne translokacje często obejmujące gen MYC i mutacje/delecje p53 powodują progresję choroby (5).

Na podstawie obecności lub nieobecności specyficznych zaburzeń genetycznych wyróżnia się szpiczaka z hiperdiploidią i bez hiperdiploidii (tab. 1). Obie postaci różnią się przebiegiem klinicz-

nym. Postać hiperdiploidalna klinicznie charakteryzuje się mniej agresywnym przebiegiem, rzadziej występuje niewydolność nerek, częściej występuje u chorych w starszym wieku, natomiast częściej niż postaci niehiperdiploidalnej występują zmiany kostne (5).

Tabela 1. Różnicowanie postaci szpiczaka hiperdiploidalnego i nie-hiperdiploidalnego.

Cecha	Postać hiperdiploidalna	Postać nie-hiperdiploidalna
wiek	starsi chorzy	młodszy chorzy
klasa IgG	G	A
łańcuch lekki	κ	λ
niewydolność nerek	rzadziej	często
t(4;14)	rzadko	często
zmiany kostne	częściej	rzadziej
przebieg choroby	mniej agresywny	agresywny

OBJAWY KLINICZNE I PRZEBIEG CHOROBY

Najczęściej rozpoznawanym objawem choroby jest niedokrwistość (73%). Zmiany osteolityczne w kościach występują u 66% chorych. Ponad połowa chorych odczuwa znacznie nasilone bóle kostne, które kierują chorego częściej do reumatologa lub ortopedy niż do hematologa. Niewydolność nerek towarzyszy 20% chorych. Inną manifestacją nefrologiczną mogą być nawracające infekcje dróg moczowych. Zwiększone stężenie wapnia występuje u 13% chorych, które może się manifestować klinicznie nudnościami, wymiotami, wielomoczem, hiperkalciurią, bólami głowy, a nawet zaburzeniami świadomości. U 3% chorych szpiczak może przebiegać bez obecności białka M (postać niewydzielająca). Amyloidoza towarzyszy szpiczakowi u ~4% chorych (6).

Angielski akronim CRAB obejmuje narządowe zmiany pełnoobjawowej choroby – patrz tabela 2.

Tabela 2. Narządowe następstwa rozwoju szpiczaka plazmocytoowego (CRAB).

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 o 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 (w diagnostyce może być konieczne użycie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej)
Inne zaburzenia	Zespół nadlepkoci, amyloidoza, nawracające zakażenia bakteryjne (> 2 epizodów w ciągu 12 miesięcy)

Najczęstszy typ łańcucha ciężkiego białka monoklonalnego (M) to IgG, który występuje u 50-55% chorych. Fragmenty białka M jako łańcuchy lekkie w moczu wykrywa się u kilkunastu procent chorych.

W tabeli 3 przedstawiono typy szpiczaka.

Tabela 3. Typy szpiczaka plazmocytoowego.

Typy	Kryteria rozpoznania
Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu MGUS*	Białko M < 3g/dl Odsetek plazmocytoów ≤ 10% Brak CRAB
Postać tła szpiczaka	Białka M ≥ 3g/dl Odsetek plazmocytoów ≥ 10%
Pełnoobjawowy szpiczak mnogi	CRAB
Odosobniony szpiczak kostny	Pojedyncze ognisko w kości
Pozakostny	Brak CRAB** i monoklonalnych plazmocytoów w szpiku
Białaczka plazmocytoowa	Plazmocyty obecne we krwi ≥ 2,0 G/L

*MGUS – łagodna gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (*Monoklonal Gammopathy of Unknown Significance*) jest stanem przednowotworowym poprzedzającym wystąpienie szpiczaka. Jej częstotliwość występowania u chorych to 3,2%.

**CRAB – dysfunkcja narządowa obejmująca główne objawy szpiczaka (C – hiperkalcemia, R – niewydolność nerek, A – anemia, B – zmiany kostne) (osteoliza).

ROZPOZNANIE

Testy rutynowe do rozpoznania choroby obejmują pełną morfologię krwi, elektroforezę białek i immunofiksację, stężenie wapnia, kreatyniny, badanie moczu na obecność białka M. Biopsja lub/i trepanobiopsja szpiku wskazana jest w celu określenia nie tylko odsetka plazmocytoów, ale także wykonania badań cytogenetycznych i immunofenotypowych komórek szpiczakowych (tab. 4). W tabeli 5 przedstawiono kryteria rozpoznania choroby.

Tabela 4. Badania diagnostyczne u chorego z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego.

Testy skriningowe	Testy potwierdzające rozpoznanie
<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi • OB • stężenie mocznika kreatyniny • stężenie albuminy • stężenie wapnia • elektroforeza białek • klasyczne badanie rtg 	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja aspiracyjna / i lub trepanobiopsja szpiku • immunofiksacja • ewentualne badanie obrazowe MRI, PET

Tabela 5. Kryteria rozpoznawania szpiczaka.

<p>Kryteria duże</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność plazmocytoów w biopsji tkankowej 2. Plazmocyty w szpiku > 30% 3. Białko monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> > 3,5 g/dl IgG > 2,0 g/dl IgA > 1,0 g/24 h łańcuchy lekkie w moczu
<p>Kryteria małe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plazmocyty w szpiku 10-30% 2. Białko monoklonalne w niższym stężeniu niż w kategoriach dużych 3. Ogniska osteolityczne w kościach 4. IgM < 50 mg/dl IgA < 100 mg/dl IgG < 600 mg/dl IgM 50 mg/dl
<p>Rozpoznanie</p> <p>1 kryterium duże + 1 kryterium małe 3 kryteria małe w tym 1 + 2</p>

BADANIA BIAŁKOWE

Białko M wykrywane jest w surowicy lub/i moczu u 97% chorych. Najpopularniejszą metodą detekcji białka M jest elektroforeza, gdzie u 80% stwierdza się charakterystyczny ostry pik.

Wprowadzone w ostatnich latach testy, takie jak immunofiksacja i wolne łańcuchy lekkie w surowicy pozwalają wykryć białko M w przypadku szpiczaka niewydzielającego lub amyloidozy, co przyczyniło się do lepszej diagnostyki szpiczaka. Pomiar wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC – *serum free light chains*) wykazuje znacznie większą czułość niż tradycyjna elektroforeza. Precyzyjne wyniki liczbowe sFLC pozwalają monitorować wyniki leczenia, ale także ze znacznym wyprzedzeniem pozwalają wykryć nawrót choroby (6).

BADANIA OBRAZOWE

U znacznej większości chorych (ponad 70%) konwencjonalne badanie radiologiczne jest wystarczające do stwierdzenia uszkodzeń kostnych w postaci okrągłych lub owalnych ognisk osteolitycznych. W przypadku braku zmian w rtg, a zwłaszcza jeśli chory zgłasza dolegliwości bólowe należy wykonać pozytywną tomografię emisyjną (PET – *positron emission tomography*), która wykrywa zmiany niewidoczne w radiogramach, jak również zmiany pozaszpikowe. W niektórych sytuacjach niezbędne jest wykonanie jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*), który wykrywa zmiany niewidoczne w badaniu rtg.

ROKOWANIE

W roku 1975 Durie i Salmon przedstawili klasyfikację zaawansowania klinicznego, która przez wiele lat stanowiła podstawę oceny zaawansowania choroby i rokowania (7).

W roku 2003 zespół badaczy z Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG) opracował nową klasyfikację prognostyczną ISS (*International Staging System*) w oparciu o pomiar we krwi dwóch prostych parametrów: stężenia albuminy i β_2 mikroglobuliny (8) (tab. 6).

Dużą wagę w ustalaniu rokowania przykładą się do zaburzeń cytogenetycznych. W tabeli 7 przedstawiono grupy ryzyka cytogenetycznego wg francuskiej grupy IFM (9).

LECZENIE

W ostatniej dekadzie obserwujemy niebywały postęp w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, który zawdzięczamy wprowadzeniu nowych leków o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania. Leki te to talidomid i jego nowy analog lenalidomid oraz bortezomib.

Talidomid

Wprowadzone w ostatnich latach do terapii leki immunomodulujące, takie jak na przykład talidomid

Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS).

Stadium 1	$\beta_2m < 3,5$ mg/L Alb $\geq 3,5$ g/dl	Śr. przeżycie 62 miesiące
Stadium 2	$\beta_2m < 3,5$ mg/L Alb $< 3,5$ g/dl lub $\beta_2m 3,5-5,5$ mg/L	Śr. przeżycie 44 miesiące
Stadium 3	$\beta_2m > 5,5$ mg/L	Śr. przeżycie 29 miesięcy

Tabela 7. Grupy ryzyka cytogenetycznego wg IFM (*Intergroupe Francophone du Myeloma*).

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP*	del (13) met. cytogenetyczną	t (11;14) t (6;14)
del 17p t (14;16) met. FISH t (14;20)	hipodiploidia t (4;14) met. FISH	hiperdiploidia

*GEP – Gene Expression Profiling

i jego analogi (lenalidomid, pomalidomid) poprawiły wyniki leczenia i być może przyczynią się do przedłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS – *overall survival*) chorych na szpiczaka. Leki te wprowadzone do leczenia szpiczaka w drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku i na początku obecnego stulecia, wykazują inny mechanizm działania niż dotychczas stosowane. Pierwszym lekiem, którego zastosowanie wiązało się z przełomem w leczeniu odpornej/nawrotowej postaci szpiczaka był talidomid. Lek ten wprowadzono do leczenia w połowie lat 50. jako lek uspokajający, ale już na początku lat 60. przedstawiono pierwsze doniesienia o jego teratogennym działaniu nawet po zażyciu 1-2 tabletek i szybko wycofano go z leczenia. Talidomid (TAL) hamuje angiogenezę mikrośrodowiska szpiku, wywołuje apoptozę komórek szpiczakowych. Poza efektem antyangiogennym TAL moduluje molekuly adhezyjne na powierzchni komórek szpiczaka i komórek podścieliska szpiku. Stymuluje także limfocyty T i zwiększa odsetek komórek NK. Mimo wielu prac mechanizm działania przeciwszpikowego TAL nie jest do końca poznany (9).

LENALIDOMID

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

growth factor). Efekt przeciwszpikowy lenalidomidu obejmuje przerwanie kontaktu komórek szpiczakowych z mikrośrodowiskiem szpiku, zahamowanie cyklu komórkowego i indukcję apoptozy w komórkach szpiczaka. Lenalidomid wzmacnia ekspresję supresorowych genów nowotworowych, obejmując cyklinozależne inhibitory kinaz p21 i p27, IRF4 (*interferon regulatory factor 4*) czy EGF1 (*early growth response factor 1*) (10).

Wykazano, że do indukcji tych genów przez lenalidomid dochodzi na drodze epigenetycznych mechanizmów demetylacji histonów. Zwiększenie ekspresji tych genów prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G₀/G₁ i w konsekwencji zapobiega proliferacji szpiczaka. Lenalidomid wywołuje także apoptozę komórek szpiczakowych przez aktywację kaspaz 8,9 i 3. (10).

Bortezomib

Bortezomib (nazwa handlowa Velcade) jest nowym lekiem przeciwnowotworowym o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, który w sposób selektywny i odwracalny hamuje enzymy wchodzące w skład kompleksu proteasomu. Proces hamowania proteasomu zaburza czynności licznych wewnątrzkomórkowych białek niezbędnych do prawidłowej funkcji komórki. Bortezomib wywiera wielokierunkowe działanie na mechanizmy regulacyjne komórek nowotworowych i w konsekwencji hamuje ważne procesy odpowiedzialne za proliferację komórek szpiczakowych. Bardzo ważną cechą tego leku jest zwiększona wrażliwość komórek szpiczakowych na leki cytostatyczne (11). Odnotowano również, że bortezomib wykazuje synergistyczne działanie z deksametazonem, talidomidem i jego nowymi analogami (12).

Główne mechanizmy działania nowych leków przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Główne mechanizmy działania leków immunomodulujących.

Efekt	TAL	LEN	POM
Stymulacja limfocytów T /CD4,CD8/	+	++++	+++++
Wytwarzanie cytokin Th 1	+	++++	+++++
Hamowanie cytokin Th 2	+	++	++
Aktywacja NK, NKT	+	++++	+++++
Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ADCC)	-	++++	++++
Hamowanie angiogenezy	++++	+++	+++
Przeciwzapalny	+	++++	+++++
Bezpośredni efekt antyproliferacyjny	+	+++	+++

TAL – talidomid
LEN – lenalidomid
POM – pomalidomid

Nowe leki nie są pozbawione działań niepożądanych. Najczęściej występujące działania niepożądane zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem nowych leków.

Objaw	Talidomid	Bortezomib	Lenalidomid
neutropenia	-	-	+
małopłytkowość	-	+	+
neuropatia	+	+	-
zaparcia	+	+/-	+/-
biegunka	-	+	-
zakrzepica	+	-	+
senność	+	-	-
zmęczenie	+	+	+

Leczenie starszych chorych nie kwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii (HDT – high dose therapy) wspomaganą przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (PBSCT – peripheral stem cell transplantation).

Chorym powyżej 70. roku życia proponuje się schematy leczenia zwykle mniej toksyczne niż dla chorych młodszych. Najczęściej są to schematy dwu- lub trójlekowe zawierające skojarzenia nowych leków z deksametazonem, cyklofosfamidem lub melfalanem. **W Europie i w Polsce schematem polecanym dla tej grupy chorych jest MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (13) (tab. 10).**

Tabela 10. Schemat trójlekowy MPT dla starszych chorych wg Palumbo i wsp.

Lek	Dawkowanie i droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	4 mg/m ² p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4-6 tygodni (do 6-12)
Prednizon	40 mg/m ² p.o.	1-7	
Talidomid (TAL)	100 mg p.o.	a`la longue	

Porównanie z klasycznym układem MP (melfalan + prednizon)
 OR 76% vs 48% w MP
 CR 28% vs 7% w MP
 PFS 33 miesiące vs 14 miesięcy w MP

Szczegóły dotyczące leczenia starszych chorych przedstawiono w innych publikacjach (13, 14).

LECZENIE MŁODSZYCH CHORYCH KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO HDT I PBSCT

U tych pacjentów może być stosowane intensywne leczenie zawierające schematy 3-4-lekowe (15). U tych pacjentów w Polsce, leczenie rozpoczyna się zwykle od schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) (16) (patrz tabela 11). W tabeli 12 przedstawiono nowe leki zastosowane w leczeniu szpiczaka.

Po trzech, czterech cyklach CTD u chorych, którzy uzyskali co najmniej częściową remisję (PR – partial remission) stosuje się konsolidację w postaci HDT i PBSCT. U chorych, u których po pierwszym PBSCT uzyskuje się tylko PR, stosuje się drugą procedurę HDT i PBSCT w czasie 2-6 miesięcy po pierwszej transplantacji.

Tabela 11. Schemat trójlekowy CTD wg Polskiej Grupy Szpiczakowej.

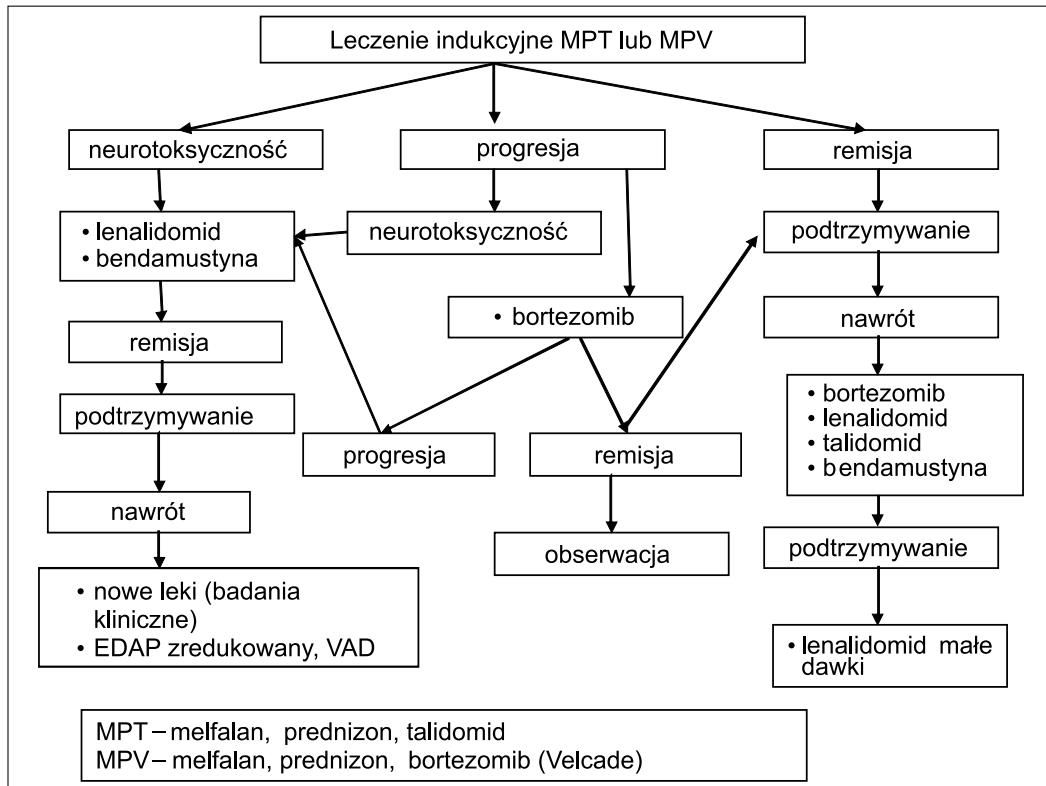
Lek	Dawkowanie i droga podania	Dzień podania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d lub 625 mg/m ²	i.v. p.o.	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	

*zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o., lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s. c.

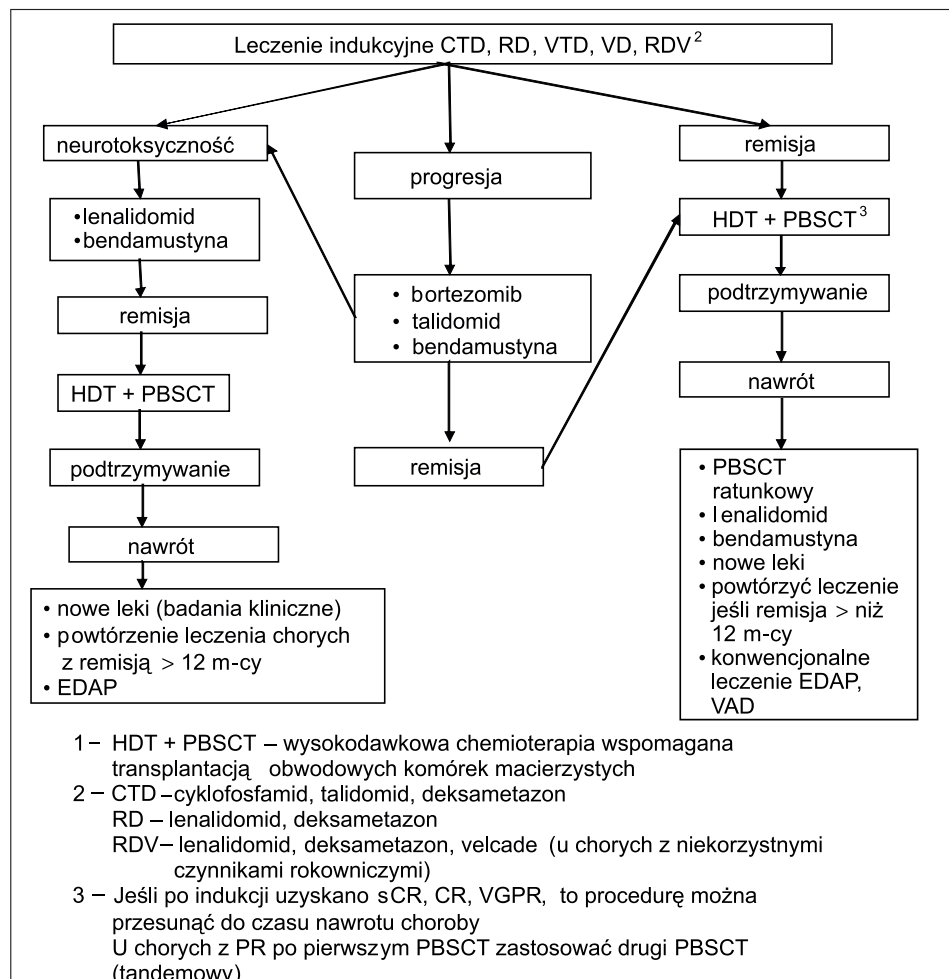
Tabela 12. Nowe leki w szpiczaku.

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: wornostat romidepsin LBH 589
	IV inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR: temsirolimus everolimus
	V inhibitory kinaz wielofunkcyjnych: sorafenib inhibitor p38 MAPK
Leki ukierunkowane na komórki szpiczaka	VI inhibitory kinaz cyklozależnych (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
Inne	X inhibitory białka szoku cieplnego (HSP 90) geldanamycyna (17AAG, KOS 951) tanespimycyna (KOS953)
	peryfozyna (P13K/Akt inh.) enzastauryna (PKC inh) zarnestra (FTI _s)

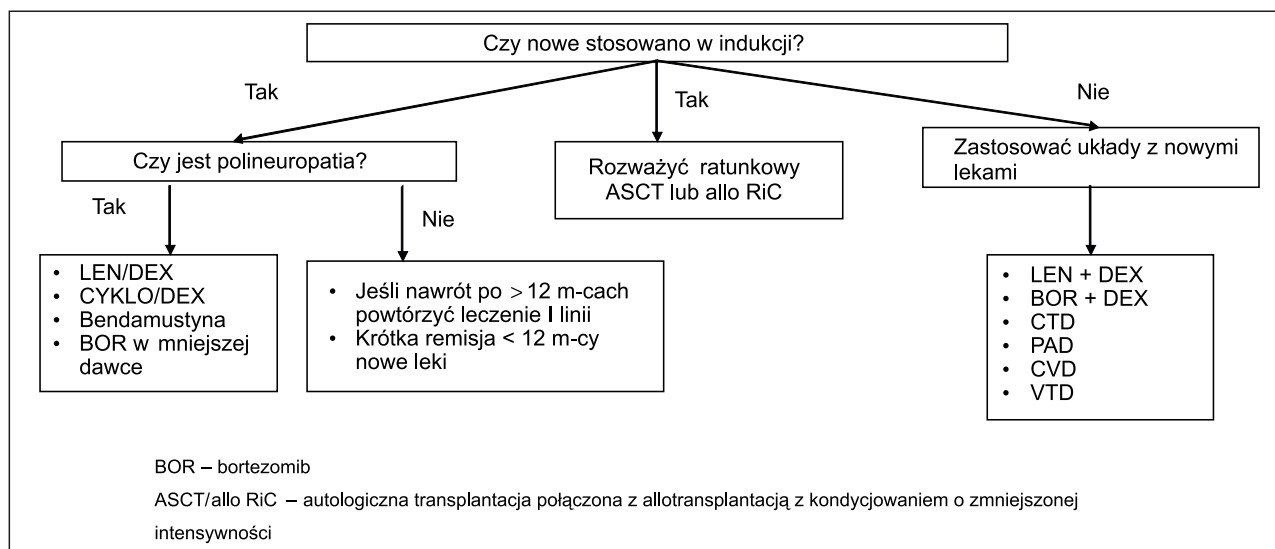
U chorych, u których nie uzyskano PR stosuje się inny układ leczenia najczęściej jest to schemat zawierający bortezomib (17). Na rycinach 1, 2, 3 podano algorytmy leczenia chorych na szpiczaka z noworozpoznaną chorobą oraz oporną na zastosowane leczenie standardowe.



Ryc. 1. Leczenie chorych nie kwalifikujących się do HDT i PBSCT.



Ryc. 2. Leczenie chorych kwalifikujących się do HDT i PBSCT.



Ryc. 3. Schemat postępowania leczniczego w przypadku nawrotu choroby.

ROLA I MIEJSCE TRANSPLANTACJI KOMÓREK MACIERZYSTYCH W SZPICZAKU MNOGIM

W świetle ogromnego postępu, a być może przełomu, który dokonał się w ostatnim 10-leciu w leczeniu szpiczaka mnogiego, niektórzy badacze zaczynają kwestionować znaczącą rolę wysokodawkowej chemioterapii i autotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Szpiczak mnogi jest najczęstszym wskazaniem do HDT i PBSCT w Europie i USA i jest uznawany jako „złoty” standard w leczeniu chorych poniżej 70. roku życia (18).

Pierwsze zabiegi autotransplantacji były wykonane u chorych z zaawansowaną, oporną na leczenie postacią choroby, gdzie wykazano, że jest to procedura możliwa do wykonania cechująca się znaczną aktywnością przeciwszpiczakową, chociaż krótkotrwałą i że śmiertelność nie przekracza 3%. Wykonanie tej procedury „up front” w populacji z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (*high risk population*) pozwala u 25-30% uzyskać remisję całkowitą.

Wiele badań randomizowanych wykazało przewagę wysokodawkowej chemioterapii i PBSCT nad konwencjonalną terapią (19). Obecnie po ponad 25 latach doświadczeń w transplantacji komórek krwiotwórczych, w erze nowych leków o działaniu immunomodulującym nadeszła pora na podsumowanie wyników i postawienie nowych celów przed tą procedurą. Jednym z wielu pytań, na które szuka się odpowiedzi jest czas wykonywania tego zabiegu. Czy należy go wykonać szybko po postawieniu rozpoznania, czy też można wykonać później? Większość publikowanych prac prezentuje wyniki leczenia HDT i PBSCT zastosowanych u chorych w pierwszej linii leczenia. Podkreśla się, że wczesne przeszczepienie skutkuje lepszą jakością życia chorych. Co do wydłużenia czasu przeżycia chorych leczonych HDT i PBSCT, to w literaturze jest sporo kontrowersji. W badaniach francuskich wykazano przewagę HDT i PBSCT nad konwencjonalną chemioterapią, podczas

gdy w innych badaniach nie wykazano różnic w OS i EFS. Porównując w badaniach randomizowanych pojedynczy PBSCT z konwencjonalną terapią trzy badania z pięciu wykazały, że ASCT powoduje zwiększenie odsetka CR i przedłużenie OS (19).

Następne pytanie to, czy przeszczepienie tandemowe (podwójne) ma przewagę nad pojedynczym przeszczepieniem? W badaniach porównujących pojedynczy PBSCT z podwójnym francuska grupa IFM wykazała, że podwójny PBSCT przedłuża średni czas przeżycia chorych o 10 miesięcy. 7-letnie przeżycie w grupie z podwójnym przeszczepieniem obserwowano u 42% chorych, a w przypadku pojedynczej procedury tylko 21% przeżywało 7 lat (20, 21).

Europejska Grupa Transplantacji Szpiku (EBMT) analizowała prawie 7500 chorych z podwójną transplantacją wykazując, że chorzy którzy mieli transplantację podwójną planowaną, czyli tandemową tj. wykonaną w czasie 3-6 miesięcy po pierwszej transplantacji mieli nieco dłuższy czas przeżycia w porównaniu do chorych, u których drugą transplantację wykonano później, w sposób nieplanowany, jako leczenie ratunkowe (22, 23).

Niektórzy autorzy proponują, aby w celu poprawy wyników leczenia do powtórnej transplantacji zastosować inny schemat kondycjonujący. W ostatnim okresie do procedury kondycjonowania wprowadzono bortezomib gdyż wykazano, że lek ten czyni komórki szpiczakowi bardziej wrażliwymi na melfalan (24).

Aktualne badania z nowymi lekami wykazały wyższość indukującej terapii z nowymi lekami nad powszechnie stosowanym w terapii indukującej remisję układem VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon) (25).

Zastosowanie nowych układów indukujących remisję skutkuje odsetkiem CR+VGPR rzędu 40-60%, a po ASCT osiąga wartość 60-75%. Te wyniki jeszcze jednoznacznie nie przekładają się na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, po prostu za krótki jest okres obserwacji (26).

Zastosowanie leków immunomodulujących wywołuje wg różnych autorów od 70-100% odpowiedzi na leczenie i ma znaczenie prognostyczne. Brak odpowiedzi na talidomid, ale przede wszystkim na lenalidomid pozwala przewidzieć niekorzystny przebieg choroby i znacząco krótszy czas przeżycia (73,5 vs 30,4 miesiący) (27).

Czas przeżycia u chorych, u których PBSCT zastosowano jako leczenie ratunkowe (*rescue therapy*) jest zbliżony do chorych u których stosowano leczenie planowe (*up front*) (22).

Oceniano również, jaki wpływ na uzyskanie CR ma czas przeżycia. Stwierdzono, że uzyskanie po transplantacji CR skutkuje dłuższym EFS i OS (28). W kolejnych badaniach porównywano podwójny ASCT w porównaniu do alograftacji ze zredukowanym kondycjonowaniem (Allo/Ric). Z trzech randomizowanych badań, w dwóch wykazano wydłużenie czasu przeżycia. Jednak trzeba te badania porównywać bezpośrednio, gdyż w każdym z nich był inny protokół mieloablacyjny (28, 29).

Niedawno do procedury mobilizacji wprowadzono pleriksafor, który w roku 2008 został zaaprobowany przez amerykańską agencję FDA w połączeniu z G-CSF do procedury mobilizacyjnej u chorych na szpiczaka oraz chłoniaki nieziarnicze. Pleriksafor jest małą cząsteczką pochodną bicyklamu o nowym mechanizmie działania. Pleriksafor w sposób selektywny i odwracalny antagonizuje receptor CXCR₄ i blokuje jego ligand SDF-1 α . Przerwanie osi CXCR₄/SDF1 α prowadzi do mobilizacji komórek CD 34⁺. Szczyt mobilizacji występuje w czasie 4-6 godzin od podskórnego podania pleriksaforu w dawce 240 mg/kg. Pleriksafor skutecznie mobilizuje wystarczającą liczbę komórek macierzystych, ale połączenie z G-CSF skutecznie wzmacnia jego zdolności mobilizacyjne. W połączeniu z G-CSF szczyt mobilizacyjny występuje później tj. 10-14 godzin od podania pleriksaforu.

Jaka jest optymalna liczba komórek, którą należy przeszczepić? Do niedawna za optymalną liczbę komórek do przeszczepienia w szpiczaku określono na około 3 x 10⁶/kg m.c. Bensinger wykazał, że jeśli przetoczy się mniej komórek CD 34⁺ niż 2 x 10⁶/kg m.c. to obserwuje wolniejszą regenerację, podczas gdy przy dawce > 5 x 10⁶/kg m.c. obserwuje się szybszą regenerację i mniej powikłań (30). Obecnie za optymalną dawkę uważa się przetoczenie 4-6 x 10⁶ komórek/kg m.c. W pojedynczych publikacjach opisywano, że przetoczenie więcej niż 15 x 10⁶/kg eliminowało znaczną małopłytkowość i w konsekwencji ograniczało przetaczanie koncentratów płytkowych, ale należy pamiętać, że większa liczba komórek krwiotwórczych może skutkować większą domieszką komórek szpiczakowych w przetaczanym preparacie.

WKOMPONOWANIE NOWYCH LEKÓW W PROGRAM PBSCT

Konwencjonalna terapia indukcyjna w połączeniu z pojedynczym lub podwójnym PBSCT skutkuje u

30-40% chorych remisją całkowitą z ujemną immunofiksacją i średnim czasem przeżycia ~6 lat bez fazy plateau. Wprowadzenie nowych leków dostarczyło nowych możliwości wydłużenia OS (16, 24).

W wielu ośrodkach schemat VAD został zastąpiony przez TD (talidomid, deksametazon), który został zaaprobowany przez FDA. Całkowita odpowiedź TD waha się od 58-76% (25). Jednak TD nie jest optymalnym leczeniem dla chorych na szpiczaka, zwłaszcza u chorych z pozaszpikową postacią choroby. Wiele ośrodków preferuje schematy trójlekowe, dodając cyklofosfamid, antracyklinę czy melfalan (13, 16).

W Polsce preferowanym schematem indukcyjnym jest schemat trójlekowy CTD, który daje odpowiedź u 73% chorych, w tym 9,4% CR (13). Grupa francuska porównywała skuteczność bortezomibu z deksametazonem do schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), uzyskując u chorych leczonych PAD znacząco dłuższy EFS i zwiększony odsetek CR. Schemat PAD indukuje 95% odpowiedzi, w tym 24% remisji całkowitej, która zwiększa się po PBSCT do 43% (17, 19).

Analiza wieloośrodkowa opublikowana przez badaczy z Fred Hutchinson Cancer Research Center z Seattle wyniki leczenia chorych poddanych autologicznej transplantacji i planowanej niemieloablacyjnej alograftacji u 105 chorych na szpiczaka mnogiego wykazała, że mediana PFS wynosiła 3 lata a mediany całkowitego czasu przeżycia nie osiągnięto. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u 64% chorych. Autorzy ci w wielowariantowej analizie wykazali, że stężenie β_2 mikroglobuliny > 3,5 mg/l i dłuższy czas od rozpoznania niż 10 miesięcy korelowały z długością przeżycia. Przewlekła choroba GVHD wystąpiła u 74% chorych. Śmiertelność niezwiązana z procedurą wynosiła 1% w setnym dniu, w pierwszym roku 11%, w drugim 14% i po 5 latach 18% (31).

Trzeba jednak pamiętać, że mimo wykazania wyższości HDT+PBSCT w większości badań (choć nie we wszystkich), ta procedura nie prowadzi do wyleczenia.

PODSUMOWANIE

Nowe leki talidomid, lenalidomid, bortezomib zmieniły optykę leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Schematy leczenia skojarzonego z zastosowaniem nowych leków stały się podstawą leczenia szpiczaka. Obecnie cały arsenał nowych leków znajduje się w zaawansowanej fazie badań klinicznych. Leki te wykazują skuteczność w przypadku oporności na bortezomib, lenalidomid lub talidomid stanowiąc obiecującą alternatywę dla chorych na szpiczaka (32).

W tabeli 11 zestawiono nowe leki stosowane w terapii szpiczaka plazmocytoowego zarówno te już zarejestrowane, jak i będące w zaawansowanej fazie badań klinicznych.

Takie leki jak pomalidomid czy karfilzomib, ale także inhibitory białek szoku cieplnego HSP90 czy inhibitory deacetylazy histonowej będą wkrótce wyznaczały nowe standardy leczenia chorych na szpiczaka (33, 34).

PIŚMIENNICTWO

1. <http://beatbloodcancers.org/facts-about-blood-cancers>
2. Walewski J: Epidemiologia i patogeneza szpiczaka. [W:] Szpiczak mnogi, red. A. Dmoszyńska. Anmedia, W-wa 2009; 23-30.
3. Avet-Loiseau H., Attal M, Moreau P et al.: Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma. The experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489-3495.
4. Bergsagel PL, Kuehl: Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6333-6338.
5. Zhou V, Barlogie B, Shaughnessy JD: The molecular characterization and clinical management in the post-genome era. *Leukemia* 2009; 23:1941-1956.
6. Kyle RA, Rajmukumar SV: Multiple myeloma. *N Eng J Med* 2004; 351: 1860-2873.
7. Durie BGM, Salomon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
9. Dmoszynska A: Talidomid-10 lat własnych doświadczeń. [W:] Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia, red. A. Jurczyszyn i A.B. Skotnicki. Wyd. W. Górnicki. Wrocław 2010; 191-206.
10. Quach H, Ritchie D, Stewart AK et al.: Mechanism of immunomodulatory drugs (IM i DS) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
11. Landis-Piowar KR, Milacic V, Chen D et al.: The proteasome as a potential target for novel anticancer drugs and chemosensitizers. *Drug Resistance Updates* 2006; 9: 263-273.
12. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al.: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516-2520.
13. Dmoszyńska A, Kraj M, Walter-Croneck A et al.: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haemat Pol* 2009; 40: 747-776.
14. Palumbo A, Brinthen S, Caravita T et al.: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31.
15. Kumar S, Flinn JW, Hari PN et al.: Novel three and four-drug combination of bortezomib dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomid newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multicenter, randomized study. *Blood* 2009; 114: abstr. 127.
16. Dmoszynska A, Walter-Croneck A, Hus I et al.: The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD regimen in patients with multiple myeloma-a report by the Polish Myeloma Study Group. *Leukemia Res.* 2010;34:1330-1335.
17. Avet-Loiseau H., Moreau P, Mathiot C et al.: Introduction with Velcade and dexamethasone partially overcomes the poor prognosis of t(4;14) but not that of del (17p) in young patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abstr. 957.
18. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ et al.: Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple results from a matched pair analysis. *Am J Hematol* 2008; 83: 614-17.
19. Attal M, Moreau P, Avet-loiseau H, Harrouseau J-L: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematology. ASH Educ Program* 2007; 311-316.
20. Attal M, Harousseau JL, Falcon T et al.: Single vs double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-2502.
21. Apperley J, Carreras E, Gluckman E et al.: Hematopoietic stem cell transplantation. *EBMT/ESH, Paris* 2008.
22. Abdelke A., Laded S, Ben Othman T: Timing of second autologous stem cell transplantation in multiple meloma. *Blood* 2006; 108 abstr. 59.
23. Olin RL, Vogl DT, Porter DL et al.: Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantant* 2009; 43: 417-422.
24. Roussel M, Moreau P, Huyrh A et al.: Bortezomib and high dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in pts with de novo multiple myeloma. *Blood* 2010; 110: 288a.
25. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 108: 35-9.
26. Kumar SK, Dingli D, Dispenzieri A et al.: Impact of pretransplant therapy in patients with newly diagnosed myeloma undergoing ASCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 1013-19.
27. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R et al.: Impact of risk stratification on outcome among pts with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood* 2009; 114: 614-17.
28. Hołowicki J: Miejsce autologicznej i alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w szpiczaku mnogim. [W:] Szpiczak mnogi, Wyd. AnMedia, W-wa 2009; 189-208.
29. Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al.: Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009; 113: 3375-82.
30. Bensinger W: Stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008; 26: 480-492.
31. Rotta M, Storer BE, Sahebi F et al.: Long term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantations and nonmyeloablative allografting. *Blood* 2009; 113: 3383-3391.
32. Kumar SK: Multiple myeloma-current issues and controversies. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 53-11.
33. Lacy MP, Hayman SR, Gertz MA et al.: Pomalidomide plus-low dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5007-5014.
34. Vij R, Wang J, Orlowski RZ et al.: Carfilzomib a novel proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma is associated with minimal peripheral neuropathic effects. *Blood* 2009; 114: abstr. 430.

otrzymano/received: 04.05.2011
zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:
*Anna Dmoszyńska
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
tel.: (81) 534-54-68
e-mail: annadmosz@wp.pl