

Szpiczak mnogi. Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia

Multiple myeloma.
Practical aspects regarding diagnosis and treatment

dr hab. n. med. Andrzej Pluta

Oddział Hematoonkologii, Podkarpacki Szpital Onkologiczny w Brzozowie



STRESZCZENIE

Celem pracy było przedstawienie wybranych praktycznych aspektów diagnostyki i leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Rozpoznanie szpiczaka powinno być poparte badaniem izotypu immunoglobulin oraz badaniem stężenia łańcuchów lekkich immunoglobulin, szczególnie przydatne u chorych z „niewydzielającą” lub skąpo wydzielającą postacią szpiczaka mnogiego. Rozpoznanie powinno być poparte wynikami badań cytometrycznych i immunocytochemicznych z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciw antygenom: CD38, CD138, CD19, CD-20, CD56, oraz przeciwko łańcuchom lekkim immunoglobulin kappa i lambda. W terapii chorych planowanych do leczenia wysokodawkowaną chemioterapią z autotransplantacją komórek macierzystych (WCAT) stosuje się trójlekową kombinację cyklofosfamidu, talidomidu, deksametazonu, rzadziej schematy leczenia z bortezomibem (np. bortezomib z deksametazonem). W leczeniu chorych niekwalifikujących się do WCAT stosuje się leczenie melfalanem, prednizonem, talidomidem lub trójlekową kombinację cyklofosfamidu, talidomidu, deksametazonu w zredukowanych dawkach – CTDa). Jako leczenie drugorzutowe stosuje się chemioterapię z zastosowaniem bortezomibu. Można zmniejszyć objawy niepożądane leczenia bortezomibem przez podawanie leku raz w tygodniu. W pierwotnej oporności na leczenie stosuje się mobilizację z zastosowaniem kuracji ESHAP (etopozyny, metylprednizolonu, arabinozydu cytozyny oraz cisplatyny) lub schematy zawierające bortezomib. Wykonywanie badań cytogenetycznych umożliwia identyfikację chorych „wysokiego ryzyka”. Jednak w warunkach europejskich leczenie indukujące nie różni się od innych chorych ze szpiczakiem. Kierunki leczenia takich chorych w USA obejmują: leczenie indukujące jak przed wysokodawkowaną chemioterapią oraz przedłużone leczenie podtrzymujące lenalidomidem lub lenalidomidem z deksametazonem, wczesne zastosowanie chemioterapii z bortezomibem w leczeniu indukującym z wysokodawkowaną chemioterapią lub wysokodawkowaną chemioterapię jako leczenie pierwszorzurowe z następowym minialloprzeszczepem szpiku (allogenicznym przeszczepem ze zredukowanym kondycjonowaniem).

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak mnogi, chemioterapia, talidomid, bortezomib, wysokodawkowana chemioterapia

ABSTRACT

Practical aspects of multiple myeloma diagnosis and treatment has been discussed. Myeloma diagnosis should be supported with immunoglobulin's isotype and serum free light chain immunoglobulins studies. It is particularly important in non- or oligosecretory multi (ple myelomas patients. Bone marrow flow cytometry and immunohistochemistry bone marrow studies with monoclonal antibodies against CD38, CD138, CD19, CD-20, CD56 and light chain staining should be performed. Treatment of patients which who are candidates for treatment with high dose therapy with autologous bone marrow transplantation should consist of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) chemotherapy, less commonly treatment with bortezomide/dexamethasone should be considered. Patients not stratified to high dose therapy should receive chemotherapy consists of melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) or attenuated (CTDa) chemotherapy. Second line treatment includes bortezomib containing regimens. Most commonly bortezomib/dexamethasone chemotherapy has been used. Primary resistant myelomas patients should receive ESHAP (etoposide, methyprednisolone, cis-platin, cytosine arabinoside) chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation, or early usage bortezomib containing regimens.

High risk myeloma's patients are treated in United States with inductive therapy as patients planned for high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation followed by lenalidomide or lenalidomide/dexamethasone therapy, early bortezomib containing regimens induction's protocols followed by high dose therapy or high dose therapy followed by miniallotransplantation (reduce intensity conditioning allotransplantation).

KEY WORDS: multiple myeloma, chemotherapy, thalidomide, bortezomib, high dose therapy

PRAKTYCZNE ASPEKTY ROZPOZNAWANIA I LECZENIA CHORYCH ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

Szpiczak mnogi stanowi blisko 1% wszystkich nowotworów złośliwych i blisko 14% chorób rozrostowych układu krwiotwórczego [1]. Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu choroby mediana przeżycia pozostaje krótka i wynosi 3,5–4 lata u chorych leczonych konwencjonalnie oraz do około 6 lat u chorych leczonych wysokodawkowaną chemioterapią z autotransplantacją szpiku (WCAT). Celem pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego wybranych aspektów diagnostyki i leczenia szpiczaka mnogiego ze szczególnym uwzględnieniem standardów brytyjskich [2].

BADANIA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH IMMUNOGLOBULIN

Obecnie wiadomo, że praktycznie wszystkie przypadki szpiczaka mnogiego są poprzedzone przebiegającą bezobjawowo gammatą monoklonalną o nieustalonej swoistości (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Obok powszechnie znanych testów koniecznych do rozpoznania szpiczaka na

uwagę zasługują badanie izotypu immunoglobulin oraz badanie stężenia łańcuchów lekkich immunoglobulin, szczególnie użyteczne u chorych ze szpiczakiem typu IgA oraz IgD. Oznaczenie łańcuchów lekkich immunoglobulin oraz stosunku łańcuchów kappa/lambda w surowicy krwi pozwala na ocenę ich produkcji. Badania te są szczególnie użyteczne w celu monitorowania choroby łańcuchów lekkich immunoglobulin [3] u chorych ze skąpo wydzielającą postacią szpiczaka mnogiego. Ponadto badanie to umożliwi wczesną diagnostykę przypadków szpiczaka, które uległy transformacji z MGUS, oraz ocenę odpowiedzi na leczenie chorych z chorobą łańcuchów lekkich immunoglobulin i chorych ze szpiczakiem, którzy nie produkują immunoglobulin lub produkują śladowe ich ilości [2, 4]. Należy pamiętać jednak, że interpretacja tych wyników musi odbywać się w kontekście oceny stopnia wydolności nerek, gdyż u chorych z niedomogą nerek stężenie łańcuchów lekkich immunoglobulin może wzrosnąć wielokrotnie.

BADANIA CYTOMETRYCZNE I TREPANOBIOPTYCZNE

W wątpliwych przypadkach w celu potwierdzenia klonalności rozrostu plazmacytów należy skorzystać z badań cytome-

trycznych szpiku oraz immunocytochemicznych preparatów histologicznych. Szpiczak mnogi jest chorobą wieloogniskową i wiadomo, że ocena cytologiczna szpiku nie wystarcza do oceny zaawansowania szpiczaka z uwagi na duży odsetek pacjentów z dobrze udokumentowanym szpiczakiem niewykazujących zwiększonego odsetka plazmocytów w badaniu cytologicznym. Dlatego też konieczna jest zarówno ocena fenotypu komórek z cytologicznej biopsji szpiku przy użyciu cytometru przepływowego, jak również ocena histologiczna szpiku z zastosowaniem badań immunohistochemicznych. Stosuje się panel przeciwciał monoklonalnych, najczęściej z oceną ekspresji antygenów: CD38, CD138, CD19, CD20, CD79a, CD56, oraz łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa i lambda.

OCENA ZAJĘCIA NARZĄDÓW I TKANEK W SZPICZAKU

Stopień zajęcia najczęściej ocenia się, określając stężenie wapnia w surowicy krwi, stopień wydolności nerek, stopień niedokrwistości oraz ocenę zaawansowania zmian kostnych. Wykonanie tych badań pozwala nie tylko na ocenę zajęcia narządów lub tkanek w szpiczaku, lecz również ułatwia rozróżnianie wątpliwych przypadków z MGUS i odosobnionego szpiczaka, w którym zmiany ograniczone są do jednego ogniska układu kostnego.

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU

Wszystkich chorych ze szpiczakiem można sklasyfikować, zależnie od stężenia beta2-mikroglobuliny w surowicy oraz stężenia albuminy, na 3 stadia. Mediana przeżycia u chorych w stadium I (stężenie beta2-mikroglobuliny <3,5 mg/l, stężenie albuminy <3,5 mg/l) wynosi 62 miesiące, w stadium II (stężenie beta2-mikroglobuliny <3,5 mg/l lub 3,5–5,5 mg/l, stężenie albuminy <3,5 mg/l) 45 miesięcy, a w stadium III (stężenie beta2-mikroglobuliny >5,5 mg/l) wynosi około 29 miesięcy [5]. Blisko 15–20% chorych ze świeżo wykrytym szpiczakiem mnogim wykazuje jedno z następujących zaburzeń cytogenetycznych: t (4;14), t (14;16), t (14;2), delecja (17p) [6]. Pacjenci z translokacją (t) chromosomu (14;4), t (14;16) oraz z delecją 17p zaliczani są do grupy chorych „wysokiego ryzyka” w szpiczaku. Pomimo doniesień o możliwości złagodzenia wpływu tych niekorzystnych zmian cytogenetycznych na przebieg choroby [6] uważa się, że w Europie nie ma jeszcze wystarczającego doświadczenia, aby przeprowadzać stratyfikację wszystkich chorych i leczyć poszczególnych chorych stosownie do wyników badań cytogenetycznych. Większość pacjentów tej grupy to pacjenci w wieku podeszłym, wykazujący obecność aberracji cytogenetycznych wykrywanych metodą FISH (*fluorescent in situ hybridisation*). Komórki szpiczaka charakteryzuje wysoki indeks mitotyczny, pacjenci mają wysokie stężenie beta 2-mikroglobuliny i, pomimo intensywnej chemioterapii, czas przeżycia w tej grupie chorych nie przekracza 2 lat.

rescent in situ hybridisation). Komórki szpiczaka charakteryzuje wysoki indeks mitotyczny, pacjenci mają wysokie stężenie beta 2-mikroglobuliny i, pomimo intensywnej chemioterapii, czas przeżycia w tej grupie chorych nie przekracza 2 lat.

LECZENIE INDUKUJĄCE W SZPICZAKU MNOGIM

Chorych z bezobjawowym szpiczakiem się nie leczy. Wskazania do leczenia mają chorzy, którzy wykazują cechy progresji choroby, takie jak: niedokrwistość, zmiany kostne, podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi lub niedomoga nerek, czasem rozpoczyna się leczenie szpiczaka na podstawie znaczącego wzrostu stężenia białka monoklonalnego w surowicy krwi lub łańcuchów lekkich w moczu. Leczenie indukujące rozpoczyna się po szczegółowej analizie wszystkich dostępnych parametrów aktywności choroby oraz oceny stanu ogólnego pacjenta w kontekście oceny, czy wiek i stan ogólny chorego będzie pozwalał na leczenie WCAT. Leczenie to musi być intensywne, gdyż im głębsza jest odpowiedź po leczeniu indukującym, tym dłuższy czas przeżycia wolny od choroby i dłuższy czas całkowitego przeżycia [7].

LECZENIE INDUKUJĄCE U CHORYCH KWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO LECZENIA WCAT

Leczenie skojarzoną chemioterapią CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon)

Jest obecnie najczęściej używaną kombinacją indukującą odpowiedź w tej grupie chorych. Choć końcowe wyniki dużego badania brytyjskiego MRC Myeloma IX nie zostały jeszcze opublikowane, zastosowanie tego schematu leczenia powodowało większy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie chorych leczonych CTD w porównaniu z grupą chorych leczonych czterolekowym schematem CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) [8]. Leczenie to jest dobrze tolerowane, możliwe do podawania w starszym wieku, wymaga redukcji dawki cyklofosfamidu tylko u chorych z zaawansowaną niedomogą nerek i klirensem kreatyniny <50 ml/min. Producent leku zaleca redukcję dawki o 25%, jeśli klirens kreatyniny wynosi 10–50 ml/min, oraz do 50%, jeśli klirens kreatyniny spadnie do wartości <10 ml/min. Objawy niepożądane występują najczęściej w następstwie stosowania talidomidu, a 3 najczęstsze to: zwiększona częstość zakrzepów żylnych, objawy obwodowej polineuropatii oraz zaparcia. Dlatego tacy pacjenci powinni przyjmować profilaktycznie leczenie przeciwzakrzepowe, kobiety w okresie prokreacji powinny natomiast stosować skuteczną antykoncepcję z uwagi na wady rozwojowe płodu obserwowane w następstwie przyjmowania tego leku w ciąży.

Leczenie schematami zawierającymi bortezomib

Wyniki dużych badań (IFM) [9] dowiodły skuteczności schematów zawierających bortezomib w grupie chorych kwalifikujących się do WCAT. W badaniu tym, porównującym leczenie VAD z leczeniem bortezomib/deksametazon u chorych w wieku <65 lat, stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia wolnego od objawów choroby w grupie chorych leczonych układem lekowym z bortezomibem w porównaniu z chorymi leczonymi schematem VAD. Nie stwierdzono jednak wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi VAD. Najważniejszą zasadą, jaką trzeba się kierować podczas stosowania chemioterapii z bortezomibem, jest optymalizacja dawki bortezomibu w celu zmniejszenia częstości działań niepożądanych oraz maksymalnego wydłużenia czasu trwania leczenia tym lekiem. Nowe doniesienia mówią o tym, że bortezomib można podawać raz w tygodniu zamiast dwóch razy w tygodniu, bez utraty skuteczności leczenia, natomiast ze znaczną redukcją częstości występowania polekowej polineuropatii. Najważniejsze objawy niepożądane bortezomibu to: polineuropatia obwodowa, neuropatia autonomiczna najczęściej objawiająca się hipotonią ortostatyczną oraz neutropenia i małopłytkowość. Leczenie pierwszorazowe schematami leczenia zawierającymi bortezomib jest skuteczne, choć znacznie droższe niż leczenie schematami złożonymi z talidomidu. W nowszych doniesieniach bortezomib w połączeniu z deksametazonem okazał się równie skuteczny w leczeniu szpiczaka zarówno z niedomogą nerek [10], jak i bez niej. Farmakokinetyka leku pozostaje bowiem prawie niezmienną nawet w ciężkiej niewydolności nerek, gdyż lek metabolizowany jest w wątrobie. Lek wymaga redukcji dawki przy spadku klirensu kreatyniny do wartości <30 ml/min. Leczenie schematami zawierającymi bortezomib jest w większości krajów europejskich stosowane jako leczenie drugiego rzutu. Zastosowanie leku w późniejszych fazach szpiczaka zmniejsza odsetek chorych odpowiadających na leczenie.

Schematy zawierające lenalidomid są skuteczne w leczeniu pierwszorazowym chorych na szpiczaka mnogiego, jednak są rzadko stosowane w praktyce z uwagi na znacznie wyższe koszty leczenia w porównaniu z innymi schematami, w których skład wchodzi talidomid lub bortezomib. Leczenie to może również ograniczać skuteczność mobilizacji komórek macierzystych, dlatego nie zaleca się podawania więcej niż 6 cykli przed mobilizacją i kolekcją komórek do WCAT. Do najczęstszych objawów ubocznych lenalidomidu należą cytopenie, neuropatia, zaparcia i zakrzepy żyłne, dlatego chorzy powinni być poddani profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Czas trwania leczenia chorych planowanych do WCAT

Leczenie chorych prowadzi się do czasu osiągnięcia co najmniej częściowej remisji, którą zazwyczaj osiąga się po przeprowadzeniu 4–6 cykli chemioterapii. Leczenie zmienia się, jeśli występują objawy progresji choroby po upływie 2 kursów chemioterapii lub chory nie osiągnie „bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie” po upływie 4–6 cykli chemioterapii. Jest ona definiowana jako brak białka M (białko monoklonalne) w badaniu elektroforetycznym, przy wykrywalnym białku M w badaniu immunofiksacji, lub 90-proc. redukcja stężenia białka M w surowicy krwi oraz 90-proc. redukcja stężenia białka M w dobowej zbiórce moczu [11]. Alternatywnie, jeśli nie uzyska się remisji częściowej, chorego można zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii z autotransplantacją komórek macierzystych po zakończeniu 4 cykli leczenia indukującego, jeśli uda się wykonać skuteczne zebranie komórek do zabiegu autotransplantacji. Optymalnie pacjenci powinni być kierowani do zabiegu mobilizacji komórek macierzystych w czasie 6–8 tygodni od zakończenia leczenia indukującego.

LECZENIE INDUKUJĄCE U CHORYCH NIEKWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO LECZENIA WCAT

W tej grupie chorych celem leczenia jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie przy jak najmniejszej liczbie objawów niepożądanych stosowanego leczenia.

Leczenie schematami zawierającymi talidomid oraz lek alkilujący

W grupie starszych osób szczególnie często używa się schematu CTDa (atenuowany CTD – CTD ze zredukowaną dawką cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu) lub MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W schemacie CTDa dawki leków są mniejsze, wyniki leczenia zaś zbliżone do wyników leczenia schematem MPT. Zaletą cyklofosfamidu w porównaniu z melfalanem jest brak konieczności redukcji dawki cyklofosfamidu w przypadku umiarkowanej niedomogi nerek (z klirensiem kreatyniny >50 ml/min). Chorzy leczeni schematem MPT wykazywali dłuższy zarówno czas przeżycia bez objawów choroby, jak i całkowity czas przeżycia, w porównaniu z chorymi leczonymi schematem MP [12].

Dwulekowy schemat talidomid/deksametazon

W badaniu Ludwiga [13] porównującym skuteczność leczenia schematem TD (talidomid, deksametazon) w porównaniu z MP

stwierdzono nieco większą odpowiedź na leczenie TD w porównaniu z MP, jednak nie stwierdzono różnic w czasie życia wolnym od objawów choroby, całkowity czas przeżycia był zaś wyraźnie krótszy w ramieniu TD. Być może było to spowodowane starszym wiekiem poddanych leczeniu pacjentów (większość chorych miała ponad 70 lat) oraz bardzo dużym odsetkiem chorych, którzy nie byli w stanie tolerować dłuższego leczenia talidomidem w połączeniu z deksametazonem. Talidomid w dawce przekraczającej 200 mg na dobę jest źle tolerowany przez chorych w wieku podeszłym z powodu dużej częstości objawów niepożądanych, takich jak: zakrzepy, cytopenie, neuropatia obwodowa. Jak się więc wydaje, ten schemat leczenia nie daje optymalnych wyników u chorych ze szpiczakiem [13].

Leczenie chemioterapią zawierającą bortezomib

W badaniu Vista [10] u 682 chorych ze szpiczakiem niekwalifikujących się do WCAT badano układ bortezomib + melfalan + prednizon (VMP) i porównywano wyniki leczenia ze standardowym układem MP (melfalan + prednizon). Wykazano statystycznie istotną poprawę odsetka uzyskanych odpowiedzi na leczenie: 71% v. 35%; odsetka całkowitych remisji: 30% v. 4%; wydłużenie czasu do objawów progresji: 24 miesiące v. 16,6 miesiąca w grupie MP, oraz czasu przeżycia całkowitego. Choć toksyczność leczenia MPT 3. stopnia była wyższa i wynosiła 55% v. 44% (MP), to nie stwierdzono różnic w częstości powikłań 4. stopnia oraz odsetku zgonów związanych z leczeniem. Należy zwrócić uwagę, że bortezomib znosił niekorzystny wpływ niewydolności nerek na rokowanie w szpiczaku mnogim. Ponadto grupa 26 chorych z t(4;14) lub t(14;16) albo delecją (17p) miała podobny czas do progresji choroby, podobną medianę przeżycia jak 142 pacjentów ze szpiczakiem i prawidłowym kariotypem. Odsetek remisji całkowitych wyniósł 28% i był w obu grupach identyczny. Objawy polineuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia miało 13% chorych. U 3/4 chorych one ustąpiły lub zmniejszyły nasilenie. W badaniu IFM 99–06 z zastosowaniem talidomidu w układzie MPT w porównaniu z MP u chorych w 65.–75. roku życia mediana całkowitego przeżycia wyniosła 51,6 miesiąca oraz 33,2 miesiąca w grupie MP [14].

Leczenie chemioterapią z lenalidomidem chorych nieplanowanych do wysokodawkowanej chemioterapii

W Unii Europejskiej lenalidomid podawany doustnie w dawce 25 mg dziennie przez 21 dni w skojarzeniu z 3 pulsami deksametazonu (40 mg dziennie przez 4 dni w pierwszej serii oraz jednym pulsem 40 mg deksametazonu dziennie przez 4 dni w następnych pulsach) został zarejestrowany do leczenia chorych ze szpicza-

kiem, których choroba nawróciła po co najmniej jednej linii chemioterapii. W Wielkiej Brytanii kombinacja lenalidomid/deksametazon jest zalecana w leczeniu chorych z drugim lub kolejnym nawrotem choroby [2]. W badaniu ECOG [15] porównano wyniki stosowania lenalidomidu z różnymi dawkami deksametazonu. W pierwszym ramieniu w dawce jw., natomiast w drugim ramieniu stosowano deksametazon w dawce 40 mg na dobę tylko jeden raz w tygodniu, we wszystkich kursach leczenia. Całkowitą odpowiedź na leczenie osiągnęło 52% chorych z pierwszej grupy oraz 42% z drugiej grupy. Jednak czas całkowitego przeżycia chorych był dłuższy w ramieniu deksametazonu podawanego jeden raz w tygodniu. Po roku przeżyło 96% chorych z drugiej grupy oraz 87% z pierwszej grupy. Autorzy uważają więc, że lenalidomid powinien być podawany z deksametazonem w dawce 40 mg raz w tygodniu [15]. Po przeanalizowaniu wszystkich danych wydaje się, że leczeniem z wyboru chorych ze szpiczakiem, którzy nie są planowani do WCAT, jest chemioterapia trójlewkowa CTDa/MPT. Leczenie schematem VMP (bortezomib + melfalan + prednizon), choć równie skuteczne, jest rzadziej stosowane z uwagi na wysoki koszt bortezomibu.

PROFILAKTYKA PRZECIWKAZRZEPOWA, LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Wszyscy chorzy w trakcie leczenia talidomidem lub lenalidomidem powinni zostać poddani profilaktyce zakrzepowej z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) w dawce 75–100 mg dziennie, jeśli chory nie ma innych czynników ryzyka występowania zakrzepów żylnych. Profilaktyka niskocząsteczkową heparyną lub doustnymi antykoagulantami z grupy kumaryny zalecana jest u chorych, którzy mieli powikłania zakrzepowo-zatorowe w przeszłości. Nie ma wskazań do antykoagulacji u chorych otrzymujących talidomid lub lenalidomid w leczeniu podtrzymującym chorych na szpiczaka [2]. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem talidomidu może wydłużać czas do wystąpienia objawów choroby oraz całkowity czas przeżycia u chorych, którzy nie osiągnęli bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po WCAT, w takich sytuacjach leczenie to należy kontynuować w dawce talidomidu do 150 mg/dobę. Nie ma natomiast danych, że uzasadnione jest stosowanie leczenia podtrzymującego talidomidem u osób starszych, które nie były leczone WCAT. Nie wytrzymało próby czasu leczenie podtrzymujące interferonem alfa i/lub kortykosteroidami.

PIERWOTNA OPORNOŚĆ NA LECZENIE

Postępowanie u takich chorych zależy od tego, czy pacjent jest w dalszym ciągu kandydatem do leczenia WCAT, czy też nie [16]. Według standardów brytyjskich u pacjentów z dużym nasyceniem szpiku i prawidłową funkcją nerek można stosować

mobilizację z zastosowaniem kuracji ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna) w celu zmniejszenia nacieczenia szpiku kostnego plazmocydami przed pobraniem komórek macierzystych do autotransplantacji [2, 17]. W grupie starszych chorych najczęściej używa się schematu CTDa (atenuowany CTD ze zredukowaną dawką cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu) lub MPT (melfalan, prednizon, talidomid) [2, 17]. Jeśli tylko stan ogólny chorych na to pozwala, alternatywnie można jeszcze zastosować leczenie indukujące przed mobilizacją oraz zebraniem komórek w celu przeprowadzenia autotransplantacji. Ma to na celu uzyskanie głębszej odpowiedzi na leczenie i przekłada się na lepsze wyniki leczenia. Jeśli pacjent poddany był leczeniu indukującemu zawierającemu talidomid (CTD), wskazane jest leczenie schematami zawierającymi bortezomib. U chorych, u których leczenie autoprzeszczepami nie jest planowane, należy zastosować leczenie schematami zawierającymi bortezomib (np. VMP=Velcade=bortezomib/melfalan/prednizon), jeśli pierwszorazowe leczenie zawierało schematy zawierające talidomid. Chorzy z polineuropatią drugiego stopnia lub bardziej zaawansowaną powinni otrzymywać leczenie indukujące schematami zawierającymi lenalidomid [2].

Leczenie chorych „wysokiego ryzyka” ze szpiczakiem mnogim obejmuje:

1. Leczenie takie jak grupy chorych planowanych do WCAT, a następnie długotrwałe leczenie podtrzymujące lenalidomidem lub lenalidomidem z deksametazonem w przypadku objawów nawrotu choroby [18].
2. Wczesne leczenie schematami zawierającymi bortezomib jako leczenie indukujące, gdyż wstępne dane mogą wskazywać, że długotrwałe leczenie bortezomibem może zniwelować prognostycznie zły wpływ translokacji t(4;14) u chorych na szpiczaka [11]. WCAT stosuje się w przypadku nawrotu choroby.
3. WCAT z minialloprzeszczepem szpiku z zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced intensity conditioning*). Takie sekwencyjne postępowanie przyczyniło się do uzyskania lepszych rezultatów niż leczenie z zastosowaniem tandemowego przeszczepu u chorych ze szpiczakiem (czas przeżycia wynosił odpowiednio: 80 miesięcy v. 54 miesiące oraz 35 miesięcy czasu wolnego od objawów choroby w pierwszej opcji v. 29 miesięcy w drugiej opcji leczenia tandemowym autoprzeszczepem [19]. Dobra odpowiedź na leczenie jest związana z wystąpieniem objawów choroby przeszczepu przeciw biocy. Często jednak choroba ta jest źle znoszona przez chorych ze szpiczakiem w podeszłym wieku, co przyczynia się do pogorszenia jakości życia i jest ważną przyczyną późnej śmiertelności tak leczonych chorych. Alloprzeszczepy u chorych na szpiczaka są źle znoszone i związane z dużą liczbą poważnych powikłań, dlatego od lat liczba takich zabiegów tylko nieznacznie rośnie.

Piśmiennictwo

1. Ries L., Eisner M.P., Kosary C.L. et al.: SEER cancer statistics review 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2005: 1-120.
2. Bird J., Owen R., d'Sa S. et al.: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. British Committee for Standards in Hematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF) [online: http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf].
3. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. et al.: Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489-491.
4. Drayson M., Tang L.X., Drew R. et al.: Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900-2902.
5. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al.: International staging system for multiple myeloma. *J. of Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412-3420.
6. Stewart A.K.: Staging and Risk-Stratification of Multiple Myeloma. W: *Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders*. Rajkumar S.V., Kyle R.A. (red.). Cambridge University Press Cambridge, New York, Melbourne, Cape Town, Sao Paulo, Delhi 2009: 18-25.
7. San Miguel J., Harousseau J.L., Joshua D. et al.: Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J. of Clin. Oncol.* 2008; 26: 2761-2766.
8. Lahuerta J.J., Mateos M.V., Martinez-Lopez J. et al.: 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. of Clin. Oncol.* 2008; 26: 5775-5782.
9. Morgan G.I., 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. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 352.
10. Harousseau J.L., Mathiot C., Attal M. et al.: Bortezomid plus dexametazone is superior to vincristine-doxorubicin-dexametazone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005/01 phase 3 trial. *Journal in Oncology* [w druku].
11. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al.: Vista Trial Investigation. Bortezomid plus melphalan plus thalidomide and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 906-917.

12. Rajkumar S.V., Miguel J.S., Harousseau J.L. et al.: Guidelines for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the 2009 International Myeloma Workshop Consensus Panel I [online: <http://www.mw-delhi09.com/spargpoDocs/Consensuspanelone.pdf>].
13. Hulin C., Facon T., Rodon P. et al.: Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma. IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3664-3670.
14. Ludwig H., Hajek R., Tothova E. et al.: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 3435-3442.
15. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al.: Intergroupe Francophone du Myelome. Malphalan 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 randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209-1218.
16. Rajkumar S.V., Jakubus S., Callander N. et al.: A randomized phase III trial of lenalidomide plus high dose dexametasone versus lenalidomide plus low-dose dexametasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 799-806.
17. D'Sa S., Yong K., Kyriakou C. et al.: Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. *Brit. J. Haemat.* 2004; 125: 756-765.
18. Rajkumar S.V., Kyle R.A.: Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 1371-1382.
19. Facon T., Mary I.Y., Hulin C. et al.: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus malphalan 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: 1210-1216.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej Pluta
Oddział Hematoonkologii,
Podkarpacki Szpital Onkologiczny w Brzozowie
ul. Bielawskiego 16, 36-200 Brzozów
tel.: (13) 430-97-28
e-mail: plutaand@gmail.com