

Postępowanie w świeżo rozpoznanym objawowym szpiczaku mnogim: uaktualnione zalecenia Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)

Shaji K. Kumar, MD,¹ Joseph R. Mikhael, MD,² Francis K. Buadi, MD,¹ David Dingli, MD, PhD,¹ Angela Dispenzieri, MD,¹ Rafael Fonseca, MD,² Morie A. Gertz, MD,¹ Philip R. Greipp, MD,¹ Suzanne R. Hayman, MD,¹ Robert A. Kyle, MD,¹ Martha Q. Lacy, MD,¹ John A. Lust, MD, PhD,¹ Craig B. Reeder, MD,² Vivek Roy, MD,³ Stephen J. Russell, MD, PhD,¹ Kristen E. Detweiler Short, RN, CNP,¹ A. Keith Stewart, MD,² Thomas E. Witzig, MD,¹ Steven R. Zeldenrust, MD, PhD,¹ Robert J. Dalton, MD,⁴ S. Vincent Rajkumar, MD,¹ P. Leif Bergsagel, MD²

¹ Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

² Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Arizona, USA

³ Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Jacksonville, Floryda, USA

⁴ Division of Hematology/Oncology, Immanuel St. Joseph's Mayo Health System, Mankato, Minnesota, USA

Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines

Mayo Clin Proc 2009;84(12):1095-1110

Tłum. dr n. biol. Marianna Grąźewicz

W SKRÓCIE

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Co roku rozpoznaje się go u ponad 20 tys. osób. Jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem układu krwiotwórczego. Należy do monoklonalnych zaburzeń komórek plazmatycznych, z których wiele nie wymaga leczenia. W minionym dziesięcioleciu poczyniono znaczne postępy w zrozumieniu procesów leżących u podstaw tej choroby oraz czynników wpływających na wyniki leczenia. Opracowano też nowe leki o wysokiej skuteczności w kontroli choroby, prowadzące do wydłużenia przeżycia bez pogorszenia jakości życia. Rozpoznanie dobrze zdefiniowanych, wiarygodnych czynników prognostycznych oraz wprowadzenie nowych, poprawiających wyniki leczenia, metod o unikalnych mechanizmach działania po raz pierwszy stworzyło możliwości opracowania strategii terapeutycznych dopasowanych do stopnia ryzyka progresji tego nowotworu. Choć takich uwzględniających wielkość ryzyka strategii nie poddano jeszcze ocenie w badaniach prospektywnych, dysponujemy wystarczającymi dowodami z badań z randomizacją, analiz podgrup oraz badań retrospektywnych, pozwalającymi opracować schemat postępowania. Przedstawione zalecenia są wynikiem konsensusu wypracowanego przez grupę ekspertów kierujących leczeniem pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą, a opartego na interpretacji najbardziej wiarygodnych dostępnych danych.

Szpiczak mnogi (MM – *multiple myeloma*) jest nowotworem wywodzącym się z ostatecznie zróżnicowanych komórek plazmatycznych. Stanowi drugi po chłoniakach najczęstszy typ nowotworów układu krwiotwórczego.¹ Szacuje się, że w 2009 r. w Stanach Zjednoczonych będzie rozpoznany u 20 tys. pacjentów.² Co roku szpiczak mnogi i jego powikłania są bezpośrednią przyczyną ponad 10 tys. zgonów. Dotąd uznawany był za chorobę nieuleczalną, ale w ostatnich latach, odkąd pojawiły się skuteczniejsze metody leczenia, coraz więcej chorych umiera ze szpiczakiem mnogim, ale niekoniecznie z powodu tej choroby. W minionych 10 latach nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu biologii szpiczaka i opracowano skuteczniejsze metody leczenia.³ Jednym z najważniejszych osiągnięć było uznanie genetycznej heterogenności szpiczaka mnogiego i jej wpływu na wyniki leczenia.^{4,5} Te nowe odkryte zaburzenia genetyczne oraz poznane wcześniej czynniki predykcyjne umożliwiły zastosowanie prospektywnej stratyfikacji ryzyka progresji u pacjentów i odpowiednie indywidualne dopasowanie terapii do ich potrzeb.⁶ Dostępność nowych leków, o wysokiej skuteczności w kontroli choroby, oraz lepsze zrozumienie

różnego ich wpływu na przebieg choroby w poszczególnych grupach ryzyka dodatkowo umożliwiają korzystanie ze strategii terapeutycznych opartych na stratyfikacji ryzyka. Po raz pierwszy koncepcję tę przedstawiono w postaci zaleceń Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART), opublikowanych w 2007 r.^{7,8} Co pół roku są one uzupełniane o nowe dane; najnowszą wersję mSMART można znaleźć na stronie www.mSMART.org. Zalecenia te stanowią próbę stworzenia uproszczonego, opartego przede wszystkim na dowodach, algorytmu postępowania w leczeniu pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Klinika Mayo opracowuje również podobne rekomendacje dotyczące leczenia innych typów nowotworów.⁹⁻²⁰ W przypadku braku określonych dowodów nasza grupa, złożona z 21 ekspertów w dziedzinie szpiczaka pracujących przy klinice Mayo, opracowała konsensus w oparciu o najczęściej stosowane rozwiązania. Przedkładanie leków doustnych nad dożylnie, w sytuacji gdy nie ma jednoznacznych dowodów na większą skuteczność jednej czy drugiej drogi podania, wynika raczej z naszych preferencji niż z jakichkolwiek różnic w skuteczności.

Tabela 1. Systemy klasyfikacji dowodów i zaleceń

Klasyfikacja dowodów	
Poziom	
I	Dowody uzyskane z metaanalizy wielu dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych. Badania z randomizacją, z małą liczbą błędów w postaci wyników fałszywie negatywnych i fałszywie pozytywnych (duża moc badania)
II	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania doświadczalnego. Badania kliniczne z randomizacją, z dużą liczbą błędów w postaci wyników fałszywie pozytywnych lub fałszywie negatywnych (mała moc badania)
III	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań quasidoświadczalnych, takich jak badania bez randomizacji, z pojedynczą grupą kontrolną, typu pre-post, kohortowe, czasowe lub kliniczno-kontrolne
IV	Dowody z dobrze zaprojektowanych badań niedoświadczalnych, takich jak badania porównawcze i korelacyjne badania opisowe oraz opisy przypadków
V	Dowody z opisów przypadków i przykładów klinicznych
Klasyfikacja zaleceń	
Klasa	
A	Dowody typu I lub zgodne obserwacje z wielu badań typu II, III lub IV
B	Dowody typu II, III lub IV oraz odkrycia w większości zgodne
C	Dowody typu II, III lub IV, ale odkrycia sprzeczne
D	Minimalne dowody empiryczne lub ich brak

Długotrwałe leczenie pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim można ogólnie podzielić na następujące etapy (w dalszej części analizujemy dostępne dowody, będące podstawą dla rekomendacji):

- ustalenie rozpoznania i określenie, czy konieczne jest leczenie
- stratyfikacja ryzyka progresji
- inicjacja terapii w celu kontroli choroby i leczenia powikłań
- leczenie konsolidacyjne
- utrzymanie odpowiedzi.

Ponadto nieodłącznymi elementami postępowania w tej chorobie są: leczenie powikłań oraz wdrożenie odpowiedniej terapii wspomagającej. Należy brać je pod uwagę na każdym jej etapie. W przedstawionych zaleceniach dyskusję na temat leczenia wspomagającego ograniczamy do etapów wymagających zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych związanych z zastosowaniem nowego schematu terapeutycznego. Kryteria zastosowane do oceny dostępnych dowodów oraz siły zaleceń przedstawiono w tabeli 1.

Rozpoznanie szpiczaka i wskazania do leczenia

Niemal każdy przypadek szpiczaka mnogiego jest poprzedzony wystąpieniem monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Jest to bezobjawowa faza, charakteryzująca się względnie małym obciążeniem klonalnymi komórkami plazmatycznymi oraz niskim stężeniem białka monoklonalnego.²¹ Ryzyko progresji MGUS do szpiczaka mnogiego jest niewielkie (około 1% rocznie); pacjenci wymagają jedynie obserwacji.²²⁻²⁴ U niektórych osób występuje faza pośrednia, w postaci tzw. tłącego się szpiczaka (SMM – *smoldering multiple myeloma*), charakteryzująca się większym obciążeniem komórkami plazmatycznymi o złośliwym fenotypie

oraz wyższym stężeniem białek monoklonalnych.²⁵ Choć SMM wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka (10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat), u wielu pacjentów przez wiele lat można prowadzić tylko obserwację, zanim konieczne będzie podjęcie aktywnego leczenia.²⁶ Ponieważ nie wykazano korzyści z zastosowania terapii wstępnej we wczesnej fazie choroby,^{27,28} ważne jest różnicowanie tej przedobjawowej fazy z wymagającym leczenia szpiczakiem objawowym. Dostępność nowych leków po raz kolejny jednak przywraca pytanie o zasadność wczesnej interwencji w celu zapobieżenia progresji SMM, dlatego trwają badania nad tym zagadnieniem.²⁹ Rozpoznanie aktywnego, wymagającego leczenia, objawowego szpiczaka mnogiego powinno być oparte na objawach w organie końcowym, charakterystycznych dla tej choroby³⁰ (tab. 2). Choć obecność białka M stanowi cechę charakterystyczną szpiczaka, u 1-2% pacjentów rozpoznaje się tzw. szpiczaka niewydzielniczego, w którym białko M jest niewykrywalne za pomocą elektroforezy białek moczu lub surowicy czy analizy pod kątem podwyższonych stężeń lekkich łańcuchów κ lub λ w teście wolnych łańcuchów lekkich. Wreszcie w diagnostyce różnicowej oprócz szpiczaka należy wziąć pod uwagę inne zaburzenia związane z obecnością białek monoklonalnych, takie jak amyloidoza, makroglobulinemia Waldenströma czy zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrine, monoclonal protein, and skin changes*).

Zalecenia: Szpiczak mnogi powinien być rozpoznany w oparciu o kryteria International Myeloma Working Group; leczenie należy wdrożyć jedynie w przypadku choroby objawowej.³⁰ Objawowy szpiczak mnogi powinien być jednoznacznie różnicowany z MGUS i SMM, ponieważ te dwa zaburzenia nie wymagają leczenia. Pacjenci, u których spełnione są kryteria rozpoznania szpicza-

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne International Myeloma Working Group dla MGUS, SMM i MM^a

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu
Monoklonalne białko surowicy (<30 g/l)
Szpicz kostny – komórki plazmatyczne <10%
Brak dowodów na inne zaburzenia proliferacji limfocytów B
Brak towarzyszących zaburzeń dotyczących narządów lub tkanek ^b
Tłący się szpiczak mnogi (bezobjawowy)
Monoklonalne białko surowicy (≥30 g/l) i/lub
Szpicz kostny – klonalne komórki plazmatyczne ≥10%
Brak towarzyszących zaburzeń dotyczących narządów lub tkanek ^b
Szpiczak mnogi (czynny i objawowy)
Szpicz kostny – klonalne komórki plazmatyczne ≥10%
Monoklonalne białko obecne w surowicy i/lub w moczu
Klonalne komórki plazmatyczne w szpiku kostnym lub szpiczku mnogim umiejscowiony (<i>plasmocytoma</i>)
Brak towarzyszących zaburzeń dotyczących narządów lub tkanek ^b

^aMGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu; MM (*multiple myeloma*) – szpiczak mnogi; SMM (*smoldering MM*) – tłący się szpiczak mnogi.

^bBrak CRAB – podwyższonego stężenia wapnia (*Calcium elevation*) (>1 mg/dl powyżej stężenia prawidłowego), zaburzenia czynności nerek (*Renal dysfunction*) (kreatynina >2g/dl), niedokrwistości (*Anemia*) (hemoglobina 2 g/dl poniżej dolnej granicy prawidłowego zakresu), zmian kostnych (*Bone lesions*) (zmiany lityczne lub osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi), przypisywanych zaburzeniom komórek plazmatycznych.

ka, ale występujące objawy spowodowane są amyloidozą lub zespołem POEMS, powinni być objęci innym postępowaniem, uwzględniającym objawy choroby towarzyszącej.

Poziom dowód: II

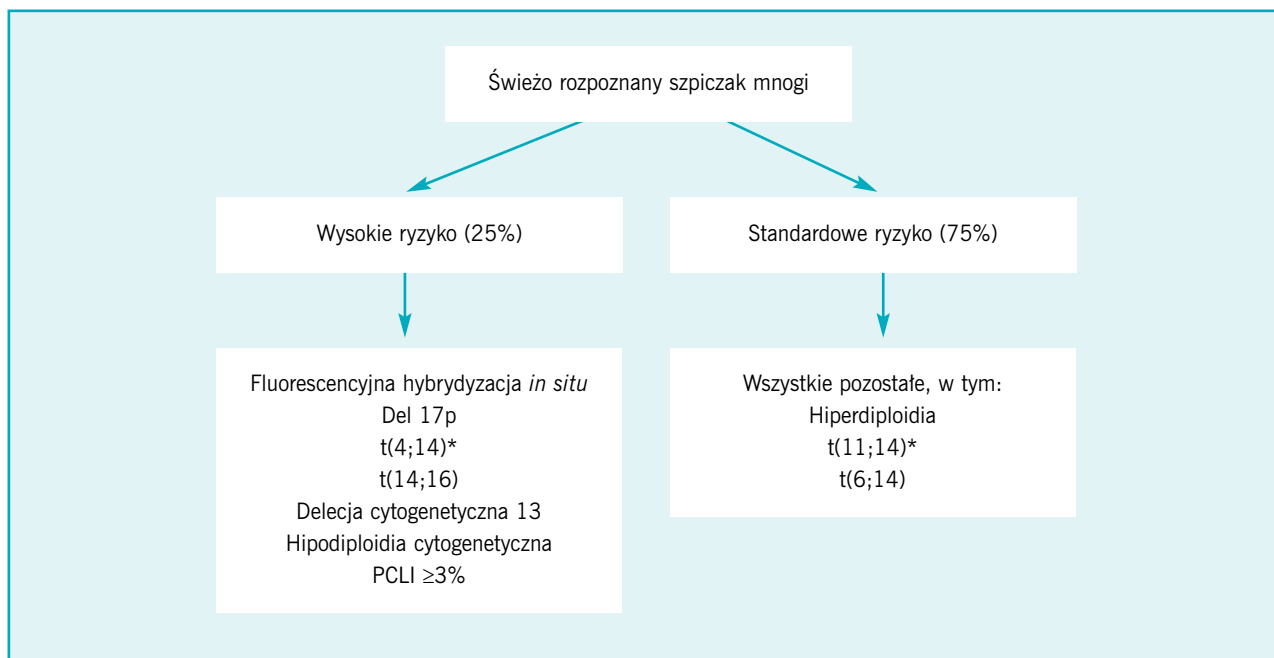
Klasa zaleceń: A

Stratyfikacja ryzyka progresji choroby u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim

Szpiczak mnogi ma bardzo zróżnicowany przebieg: od bardzo agresywnego, w którym choroba szybko staje się oporna na dostępne metody leczenia, a pacjenci umierają bezpośrednio z powodu szpiczaka, do względnie łagodnego, w którym wymagają oni terapii przerywanej, a ich czas przeżycia jest długi. Możliwość perspektywnego wyłonienia tych grup chorych zawsze odgrywała bardzo ważną rolę, jednak ze względu na zwiększenie liczby dostępnych metod leczenia o różnym mechanizmie działania nabrała szczególnego znaczenia przy pracach nad strategiami terapeutycznymi dostosowanymi do stopnia ryzyka progresji.³¹ Taka strategia, uwzględniona w sSMART, stanowi podstawę naszych zaleceń. Wykazano, że na przebieg szpiczaka ma wpływ wiele czynników związanych z samą chorobą lub zależnych od danego pacjenta, ale mamy coraz więcej przesłanek, że głównym czynnikiem wpływającym na stopień ryzyka progresji jest genetyczna heterogenność choroby.³²⁻³⁶ Zaproponowano kilka systemów stratyfika-

cji ryzyka, wykorzystujących różne zaburzenia genetyczne, nie ma jednak metody ogólnie przyjętej.^{32,37-43} Choć takie systemy klasyfikacji, jak International Staging System (ISS)⁴⁴ czy klasyfikacja Duriego-Salmona,⁴⁵ są przydatne w praktyce klinicznej, my określiliśmy szpiczaka wysokiego ryzyka progresji głównie na podstawie cech genetycznych oraz wskaźnika proliferacyjnego komórek plazmatycznych. Takie podejście wybraliśmy ze względu na stosunkowo dużą swoistość tych cech oraz dane wskazujące na ich znaczenie w obecnie stosowanych metodach leczenia, takich jak przeszczepianie komórek macierzystych (SCT – *stem cell transplant*), terapia lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego (IMiD – *immunomodulatory drugs*) i bortezomibem. Klasyfikacja plasująca pacjentów w grupie wysokiego ryzyka progresji choroby opiera się na wynikach trzech testów: fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH – *fluorescence in situ hybridization*) komórek plazmatycznych, cytogenetycznej analizie chromosomów w metafazie oraz wskaźniku znakowania komórek plazmatycznych (PCLI – *plasma cell labeling index*) (ryc. 1). Nie zalecamy, aby taki system zastąpił obecnie wykorzystywane systemy czy zmienne stosowane w ocenie rokowania; czynniki pozagenetyczne, w tym ISS, nadal stanowią wartościowe wskaźniki oceny, szczególnie w populacji standardowego ryzyka.

Obecność lub brak określonych zaburzeń genetycznych pozwala na wyłonienie pacjentów ze szpiczakiem z hiperdiploidią lub bez niej.^{5,33} Szpiczak z hiperdiploidią charakteryzuje się trisomią różnych chromosomów o numerach nieparzystych, szczególnie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 lub 21, i występuje u 50-60% pacjentów.⁴⁶⁻⁵⁰ Z kolei szpiczak bez hiperdiploidii, rozpoznawany u 40-50% chorych, na ogół charakteryzuje się translokacjami obejmującymi *locus* ciężkiego łańcucha immunoglobulin w chromosomie 14.⁴³ Translokacje te mogą obejmować różne chromosomy partnerskie, prowadząc do aktywacji onkogenów; miejsca (geny) najczęściej dotknięte to 11q13 (*CCND1*), 6p21 (*CCND3*), 16q23 (*MAF*), 20q12 (*MAFB*) i 4p16 (*FGFR3* i *MMSET*).⁵¹ Ponadto obserwuje się niealleliczną utratę chromosomu 13 lub delecję jego długiego ramienia (del 13q): u około 15% pacjentów, jeśli analizy dokonuje się za pomocą klasycznej cytogenetyki, i u nawet 50%, jeśli badanie prowadzi się za pomocą FISH.^{35,39-41,52,53} Dodatkowe zaburzenia o znaczeniu klinicznym obejmują delecję 17p13, prowadzącą do utraty genu supresora nowotworu p53.^{54,55} Prognostyczne znaczenie tych zaburzeń genetycznych oceniano w wielu badaniach i w kontekście różnych terapii.^{32,37-43} U pacjentów z hiperdiploidią oraz z t(11;14) rokowanie wydaje się lepsze niż u tych z t(4;14), t(14;16) i del 17p. Ci ostatni na ogół mają bardziej agresywną postać choroby, krócej utrzymuje się u nich odpowiedź na różne schematy leczenia i mają krótkie całkowite przeżycie (OS – *overall survival*). Choć do del 17p może dojść w trakcie choroby, u 5-10% pacjentów występuje ona już w chwili pojawienia się objawów i koreluje ze względnie krótkim przeżyciem.^{46,55,56} Za pomocą FISH zaburzenia w chromosomie 13 wykrywa się niemal u połowy pacjentów; wydaje się jednak, że mają one wpływ na przebieg choroby tylko wówczas, gdy ich występowanie potwierdzone zostanie za pomocą cytogenetycznej analizie chromosomów w meta-



□ Rycina 1. Stratyfikacja ryzyka w szpiczaku mnogim oraz terapia dobrana w zależności od niego, opracowana przez specjalistów z Mayo Clinic (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy, mSMART)

PCLI – wskaźnik znakowania komórek plazmatycznych

* Pacjenci z t(4;14), stężeniem β_2 -mikroglobuliny <4 mg/l i hemoglobiny ≥ 10 g/dl mogą mieć chorobę średniego ryzyka.

fazie; prawdopodobnie stanowią one zastępczy marker wskaźnika proliferacyjnego komórek plazmatycznych.^{35,39-41,52,53}

W oznaczeniach PCLI stosuje się fluorescencyjne metody oceny wskaźnika proliferacyjnego komórek plazmatycznych, w których wykorzystuje się specjalne płytki. Prawidłowe komórki plazmatyczne na ogół mają niski wskaźnik proliferacji, który u większości pacjentów PCLI wynosi mniej niż 1%. W licznych badaniach wykazano, że podwyższone PCLI ma wartość rokowniczą w wielu chorobach związanych z komórkami plazmatycznymi, zwłaszcza w szpiczaku mnogim.^{57,58} Do identyfikacji pacjentów ze szpiczakiem wysokiego ryzyka progresji wybraliśmy wartość PCLI równą 3%, aby zwiększyć swoistość testu i umożliwić wyłonienie pacjentów o najwyższym ryzyku. Jedną z wad włączenia tego testu do naszych kryteriów jest ograniczona dostępność lub możliwość wykonania testu określającego PCLI. Liczne grupy prowadzą prace nad wykorzystaniem oceny proliferacji komórek plazmatycznych w oparciu o metody przepływowe, które uczyniłyby ją narzędziem ogólnodostępnym.

Zalecenia: Należy u wszystkich pacjentów dokonać oceny ryzyka progresji za pomocą FISH, cytogenetycznej analizy chromosomów w metafazie oraz – gdy jest to możliwe – oznaczenia wskaźnika proliferacyjnego komórek plazmatycznych. Jeśli dokonuje się wyboru między FISH a cytogenetyczną analizą chromosomów w metafazie, zalecamy FISH jako metodę, która dostarczy więcej informacji, i uważamy, że powinna być metodą z wyboru. Inne parametry laboratoryjne wykorzystywane jako czynniki rokownicze, takie jak stężenia β_2 -mikroglobuliny i albuminy (dla ISS) oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH – *lactate dehydrogenase*), umoz-

liwiają dodatkową ocenę ryzyka, szczególnie w grupie ryzyka standardowego.

Poziom dowodów: II

Klasa zaleceń: A

Terapia wstępna w świeżo rozpoznanym szpiczaku mnogim

Terapia wstępna w szpiczaku mnogim powinna: (1) umożliwić uzyskanie szybkiej kontroli choroby i eliminację związanych z nią powikłań, takich jak hiperkalcemia, zaburzenie czynności nerek i niedokrwistość; (2) być dobrze tolerowana, mieć tylko minimalną i możliwą do kontroli toksyczność; (3) zmniejszać ryzyko wczesnego zgonu i (4) umożliwić pobranie komórek macierzystych w przypadkach, gdy w ramach leczenia rozważa się ich przeszczepienie.

Stosowanie melfalanu w wysokiej dawce (HDM – *high-dose melphalan*) w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych uznaje się za integralną część terapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim, gdyż dane uzyskane w badaniach kontrolowanych z randomizacją wskazują na skuteczność takiego postępowania. Ponieważ terapia wstępna może mieć wpływ na możliwość pozyskania komórek macierzystych, szczególnie po wydłużonej terapii doustnym melfalanem, najpierw ustala się, czy w którymkolwiek momencie w przebiegu choroby będzie wdrożone leczenie melfalanem w wysokiej dawce. Choć w większości badań klinicznych parametrem najczęściej stosowanym do określenia, czy pacjent kwalifikuje się do autologicznego przeszczepu jest wiek metrykalny, decyzję podejmuje się, biorąc pod uwagę raczej wiek biologiczny, stan czynnościowy oraz występowanie chorób towarzyszących.

W kontroli zarówno nawrotów, jak i świeżo rozpoznanego szpiczaka mnogiego wysoce skuteczne są wprowadzone w ostatnich latach do leczenia tej choroby dwie grupy leków: modulujące odpowiedź układu odpornościowego (IMiD) – talidomid i lenalidomid, oraz inhibitor proteasomów – bortezomib. Talidomid i jego analog, lenalidomid, podawane są doustnie, bortezomib dożylnie. Leki te mają charakterystyczny profil działań niepożądanych; najczęściej występującymi i mającymi znaczenie kliniczne powikłaniami związanymi z ich stosowaniem są: neuropatia, zakrzepica, zaparcia i senność (talidomid); zmęczenie, zakrzepica, leukopenia i wysypka (lenalidomid) oraz zmęczenie i bolesna neuropatia (bortezomib).

Dla celów prezentowanych tu zaleceń dokonamy podziału pacjentów na kwalifikujących się i niekwalifikujących do przeszczepienia komórek macierzystych, zdając sobie sprawę, że warunki kwalifikacji mogą różnić się w zależności od ośrodka i lekarza.

Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia

Zalecane postępowanie w przypadku pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych przedstawiono na rycinie 2. Szczegółowe informacje poniżej.

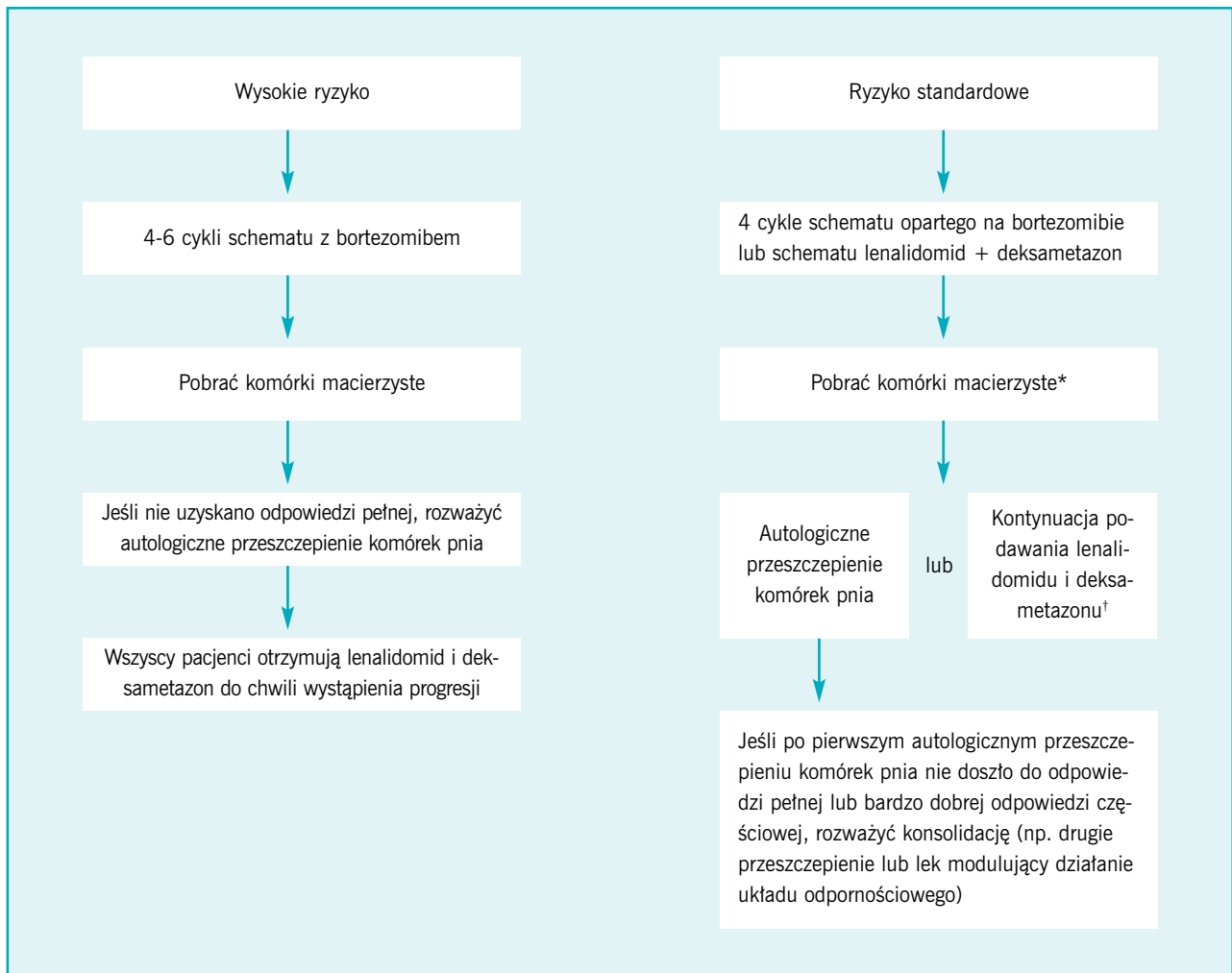
Terapia wstępna

W minionej dekadzie leczenie wstępne pacjentów ze szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do przeszczepienia uległo znacznym zmianom.⁵⁹ Przed wprowadzeniem leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu najczęściej stosowano monoterapię deksametazonem i VAD (winkrystyna, adriamycyna [do-

ksorubicyna], deksametazon).⁶⁰⁻⁶² W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono kilka badań klinicznych porównujących nowe leki stosowane w skojarzeniu z deksametazonem z monoterapią deksametazonem lub VAD (tab. 3). W nowszych badaniach porównywano leczenie skojarzone lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem ze stosowaniem tych leków w monoterapii. Wyniki badań zgodnie wykazały większe odsetki odpowiedzi i dłuższe przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*) u pacjentów leczonych lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem niż u stosujących leki starszej generacji. Stwierdzono także, że leczenie skojarzone daje lepsze efekty niż monoterapia; obserwowano przy tym częstsze powikłania polekowe, bez znamienych różnic w całkowitym przeżyciu, szczególnie w badaniach, w których do postępowania, w ramach terapii konsolidacyjnej, włączono melfalan w wysokiej dawce.^{65,72,76} Na uzyskanie takich wyników mógł mieć wpływ krótki okres obserwacji, szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę ostatnie postępy pod względem wydłużenia przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz dostęp do skuteczniejszych metod postępowania ratunkowego. Jednak badania te potwierdzają, że leki modulujące odpowiedź układu odpornościowego i bortezomib pozwalają osiągnąć inne cele leczenia wstępnego, takie jak obniżenie wczesnej umieralności przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych, przy jednoczesnym zachowaniu możliwości pozyskania komórek macierzystych.

Schematy oparte na talidomidzie

Po obiecujących wynikach badań II fazy terapię skojarzoną deksametazonem i talidomidem oceniono w dwóch dużych badaniach



Rycina 2. Postępowanie u pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

*Jeśli wiek >65 lat lub podano ≥ 4 cykli lenalidomidu i deksametazonu, należy rozważyć chemioterapię plus mobilizację czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów lub pleriksafor.

†Kontynuacja leczenia lenalidomidem i deksametazonem stanowi opcję w przypadku pacjentów dobrze odpowiadających na terapię indukcyjną z niską toksycznością; podawanie deksametazonu na ogół przerywa się po pierwszym roku.

klinicznych z randomizacją.^{63,64} Wyniki były podobne: uzyskano znamienne wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR – overall response rates) leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią deksametazonem (63% v. 41-46%), ale kosztem mniejszego bezpieczeństwa. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia częściej towarzyszyły leczeniu skojarzonemu; obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatory płucne, niedokrwienie mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz neuropatię obwodową. Zwiększenie odsetka odpowiedzi przekładało się na wydłużenie przeżycia bez progresji w przypadku leczenia skojarzonego z użyciem talidomidu, jednak pozostawało bez wpływu na całkowite przeżycie. Terapię talidomidem w skojarzeniu z deksametazonem porównano także z leczeniem VAD – w ramach terapii wstępnej, poprzedzającej wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce. Przed włączeniem melfalanu w wysokiej dawce wykazano większe odsetki odpowiedzi, natomiast różnice traciły znaczenie po zastosowaniu tego leku.⁶⁵ Profil działań niepożądanych le-

ku, w połączeniu z brakiem poprawy w czasie całkowitego przeżycia, oraz wprowadzenie lenalidomidu sprawiły, że ten schemat terapeutyczny jest wykorzystywany w leczeniu świeżo rozpoznanego szpiczaka coraz rzadziej. W kolejnych badaniach oceniano dodanie leków alkilujących lub antracyklin do schematu talidomid plus deksametazon w celu maksymalizacji odsetka odpowiedzi dzięki wykorzystaniu działania synergistycznego tych leków. W jednym z badań porównywano leczenie skojarzone talidomidem, deksametazonem i doksorubicyną z VAD i ponownie wykazano poprawę w całkowitym odsetku odpowiedzi i odsetku bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR – very good partial response) przed wdrożeniem melfalanu w wysokiej dawce.⁶⁶ Leczenie łączne cyklofosfamidem, talidomidem i deksametazonem porównano także z leczeniem cyklofosfamidem plus VAD, po raz kolejny potwierdzając zwiększenie odsetka i stopnia odpowiedzi dzięki zastosowaniu talidomidu.⁶⁷

Tabela 3. Schematy leczenia wstępnego w najnowszych badaniach klinicznych nad szpiczakiem ^a					
Schemat leczenia	Typ badania	Całkowity odsetek odpowiedzi (%)	≥ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (%)	Odpowiedź pełna (+ prawie pełna) (%)	
Talidomid + deksametazon	Faza III ⁶³	63	44	8	
Deksametazon		46	16	3	
Talidomid + deksametazon	Faza III ⁶⁴	63	NR	4	
Deksametazon		41	NR	0	
Talidomid + deksametazon ^b	Faza III ⁶⁵	76	19	10	
VAD		52	14	8	
Talidomid + adriamycyna (doksorubicyna) + deksametazon ^b	Faza III ⁶⁶	72	33	4	
VAD		54	15	2	
Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon	Faza III ⁶⁷	96	38	20	
CVAD		83	26	12	
Lenalidomid + deksametazon	Faza III ⁶⁸	75	62	15	
Deksametazon		48	19	2	
Lenalidomid + deksametazon	Faza III ⁶⁹	81	51	17	
Lenalidomid + niska dawka deksametazonu		70	40	14	
Klarytromycyna + lenalidomid + deksametazon (BIRD)	Faza II ⁷⁰	90	74	39	
Cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon	Faza II ⁷¹	85	32	NA	
Bortezomib + deksametazon ^b	Faza III ⁷²	82	39	15	
VAD ^c		65	16	7	
Bortezomib + adriamycyna (doksorubicyna) + deksametazon ^b	Faza II ⁷³	89	62	24 ^c	
Cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon	Faza II ⁷⁴	77	NR	10	
Cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon	Faza II ⁷⁵	88	61	39	
Bortezomib + talidomid + deksametazon ^b	Faza III ⁷⁶	94	62	32 ^c	
Talidomid + deksametazon ^b		79	29	12 ^c	
Bortezomib + lenalidomid + deksametazon	Faza II ⁷⁷	100	74	44 ^c	
Cyklofosfamid + bortezomib + lenalidomid + deksametazon	Faza II ⁷⁸	100	68	36 ^c	

^a CVAD – cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; VAD – winkrystyna, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; NA (not available) – brak danych; NR (not reported) – nie zgłoszono.

^b Całem badania była ocena terapii indukcyjnych; po zastosowaniu określonej liczby cykli terapii indukcyjnej (zależnie od protokołu) pacjentów poddano przeszczepieniu komórek macierzystych.

^c Obejmuje odpowiedź prawie pełną + pełną.

Schematy oparte na bortezomibie

Bortezomib, pierwszy lek z grupy inhibitorów proteasomów, oceniano w monoterapii, w terapii łączonej z deksametazonem oraz jako część terapii wielolekowej we wcześniej nieleczonych przypadkach szpiczaka. Jagannath i wsp.⁷⁹ oceniali przypadki 32 kolejnych pacjentów z nieleczonym objawowym szpiczakiem mnogim, którym podawano bortezomib (1,3 mg/m²) w sześciu 3-tygodniowych cyklach; u pacjentów, u których po dwóch cyklach uzyskano słabszą odpowiedź niż częściowa (PR – *partial response*), lub u których po czterech cyklach uzyskano odpowiedź słabszą niż pełna (CR – *complete response*), do leczenia dodano deksametazon. Całkowity odsetek odpowiedzi po dwóch cyklach monoterapii bortezomibem wyniósł 40%; najlepsza odpowiedź wyniosła 88%, w tym odpowiedź pełną uzyskano u dwóch pacjentów. Grupa PETHEMA u 40 pacjentów poniżej 66. r.ż. ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim stosowała standardową dawkę bortezomibu (cykle nieparzyste) oraz pulsy deksametazonu (cykle parzyste), po których wdrożono melfalan w wysokiej dawce.⁸⁰ Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 65%, w tym 12,5% stanowiła odpowiedź pełna i 10% bardzo dobra odpowiedź częściowa.⁸¹ W badaniu IFM (Intergroupe Français du Myélome) 2005/01 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej jako leczenie wstępne cztery cykle bortezomibu i deksametazonu lub VAD. Następnie w każdym ramieniu dokonano losowego przydzielenia do dodatkowego leczenia konsolidacyjnego w postaci dwóch cykli deksametazonu, cyklofosfamidu, etopozynu i cisplatyny, lub bez dodatkowego leczenia przed wdrożeniem melfalanu w wysokiej dawce.⁷² W ostatnim sprawozdaniu z tego badania całkowity odsetek odpowiedzi w terapii indukcyjnej wyniósł 82% w grupie leczonej bortezomibem i 65% w grupie leczonej VAD.

W celu uzyskania dalszej poprawy odpowiedzi bortezomib łączono z dokсорubicyną lub środkami alkilującymi. W jednoosobowym badaniu II fazy, w którym oceniano bortezomib, liposomalną dokсорubicynę oraz deksametazon podawane w sześciu cyklach co trzy tygodnie, całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 89%.⁷³ Ten schemat leczenia był bardzo dobrze tolerowany, odnotowano niski odsetek neuropatii; podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, w którym stosowano te same schematy terapeutyczne.⁸² W dwóch odrębnych badaniach terapia łączona cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem korelowała z wysokim całkowitym odsetkiem odpowiedzi i ich stopniem.^{74,75} Reeder i wsp.⁷⁵ odnotowali całkowity odsetek odpowiedzi 88%, z czego 61% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej i 39% odpowiedzi pełnej lub odpowiedzi prawie pełnej (nCR – *near-complete response*), gdy tę kombinację leków podawano co 28 dni; nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na możliwość pozyskania komórek macierzystych. Barlogie i wsp.⁸¹ włączyli bortezomib do opracowanego przez siebie schematu Total Therapy 3, z indukcją przed przeszczepieniem komórek macierzystych i chemioterapią konsolidacyjną po przeszczepieniu; schemat składał się z dwóch cykli VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid i etopozyd); 3-letnie leczenie podtrzymujące składało się z comiesięcznych cykli obejmujących

bortezomib, talidomid i deksametazon w pierwszym roku oraz talidomid plus deksametazon w kolejnych dwóch latach. W 24. miesiącu u 83% pacjentów uzyskano odpowiedź prawie pełną, która utrzymała się po dwóch latach u 88%; szacowane 2-letnie przeżycie bez zdarzeń niepożądanych (EFS – *event-free survival*) i całkowite przeżycie wyniosły odpowiednio 84% i 86%.

Schematy oparte na lenalidomidzie

Po obiecujących wynikach badań III fazy z randomizacją, którymi objęto pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, oceniano lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu świeżo rozpoznanej choroby. We wstępnym badaniu II fazy uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi obiektywnej 91%, w tym 6% odpowiedzi pełnej i 32% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej.⁸³ Odległe wyniki badania wskazują na znakomite trzyletnie całkowite przeżycie, wynoszące 85% u pacjentów kontynuujących terapię pierwotną z zastosowaniem lenalidomidu i deksametazonu.⁸⁴ Co ważniejsze, kontynuacja leczenia prowadziła do poprawy odsetka odpowiedzi. Później przeprowadzono dwa badania III fazy z randomizacją: w jednym porównywano leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem z monoterapią deksametazonem, w drugim dwie różne dawki deksametazonu w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem. W pierwszym badaniu w przypadku leczenia skojarzonego uzyskano 75% całkowity odsetek odpowiedzi (≥62% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej) v. 48% przy monoterapii deksametazonem (≥19% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej), co prowadziło do poprawy przeżycia bez progresji.⁶⁸ W drugim badaniu pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej deksametazon w dawce niskiej (40 mg tygodniowo) lub standardowej (1-4, 9-12, 17-20 dni).⁶⁹ Co ciekawe, w badaniu wykazano znamienne poprawę całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej deksametazon w niskiej dawce, mimo znamienne niższego odsetka odpowiedzi. Zgodnie z oczekiwaniami podanie wyższej dawki deksametazonu wiązało się z większą szkodliwością, w tym z wyższymi odsetkami powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podobnie jak talidomid i bortezomib lenalidomid oceniano także w terapiach skojarzonych z wieloma innymi lekami. Niesvizky i wsp.⁷⁰ oceniali schemat polegający na skojarzeniu klarytromycyny z lenalidomidem i deksametazonem (BiRD) w ramach leczenia wstępnego. Do badania włączono 72 pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 90%, w tym 39% stanowiła odpowiedź pełna i 74% bardzo dobra odpowiedź częściowa. W innym badaniu II fazy, w którym do leczenia lenalidomidem i deksametazonem dodano cyklofosfamid, całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 85%, w tym 32% stanowiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub odpowiedź lepsza.⁷¹

Terapia łączona lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem

Wysoki odsetek odpowiedzi na terapię lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem sprawiły, że dokonano oceny ich skojarzenia. W badaniu II fazy 38 pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim otrzymało do 3 serii bortezomibu (1,3 mg/m² w 1., 4., 8., 11. dniu), deksame-

tazonu (20 mg/m² w dniach 1.-4., 9.-12., 17.-20.) i talidomidu (100-200 mg/24h doustnie).⁸⁵ Obserwowano szybką odpowiedź, odnotowano całkowity odsetek odpowiedzi równy 87%, w tym 16% stanowiła odpowiedź pełna. W badaniu III fazy, którym objęto pacjentów z nieleczonym szpiczakiem, Cavo i wsp.⁷⁶ przydzielili losowo pacjentów do grup przyjmujących talidomid plus deksametazon z bortezomibem (n=226) lub bez (n=234) jako terapię wstępną przed leczeniem melfalanem w wysokiej dawce. Całkowity odsetek odpowiedzi i bardzo dobra odpowiedź częściowa były znacznie lepsze w grupie otrzymującej bortezomib (odpowiednio 94% i 62%) niż w grupie przyjmującej tylko talidomid plus deksametazon (odpowiednio 79% i 29%). Poprawa stopnia odpowiedzi utrzymywała się po terapii melfalanem w wysokiej dawce i prowadziła do wydłużenia przeżycia bez progresji (90% v. 80% po dwóch latach); całkowite przeżycie było w obu grupach podobne (96 v. 91% po dwóch latach). Odsetki odpowiedzi ulegały dalszemu zwiększeniu, gdy do leczenia bortezomibem dodano lenalidomid, co wykazano w badaniu II fazy Richardsona i wsp.⁷⁷ Taka terapia prowadziła do uzyskania 100% odpowiedzi, w tym 74% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej oraz 44% odpowiedzi pełnej. W badaniu EVOLUTION do terapii tej dodano cyklofosfamid, co także wiązało się z uzyskaniem 100% odpowiedzi, w tym 68% bardzo dobrej odpowiedzi częściowej i 36% odpowiedzi pełnej.⁷⁸

Wpływ leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu na wyniki leczenia pacjentów ze szpiczakiem wysokiego ryzyka progresji

Dokonano analizy przebiegu choroby i wyników terapii w różnych grupach ryzyka, określonych na podstawie markerów genetycznych lub innych klasycznych czynników rokowniczych, biorąc pod uwagę także leczenie oparte na lekach alkilujących. Wprowadzenie leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu do terapii szpiczaka zwróciło uwagę na ich zdolności do ograniczenia wpływu niektórych czynników niekorzystnego rokowania. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych z randomizacją, które oceniałyby rolę któregośkolwiek z tych leków u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, jednak analizy podgrup z badań z randomizacją i badań jednoosobkowych dostarczyły cennych danych. W analizach par pacjentów z del(13) potwierdzoną za pomocą cytogenetycznej analizy chromosomów w metafazie lub bez tej delecji, przyjmujących bortezomib, dobranych pod względem wieku i stopnia zaawansowania choroby według International Staging System (ISS) wykazano, że odpowiedź i przeżycie tych pacjentów są podobne.⁸⁶ Jednak u osób z del(13), potwierdzoną za pomocą cytogenetycznej analizy chromosomów w metafazie, którzy przyjmowali deksametazon, przeżycie było krótsze niż u pacjentów bez del(13). W badaniu III fazy, w którym pacjentom w wieku podeszłym ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim podawano melfalan, z bortezomibem lub bez niego, odsetek odpowiedzi pełnej wśród pacjentów w ramieniu bortezomibu, z potwierdzonymi za pomocą cytogenetycznej analizy chromo-

somów w metafazie zaburzeniami wysokiego ryzyka (występowanie translokacji t(4;14) lub t(14;16) lub delecji 17p) (n=26) lub bez tych zaburzeń (n=142) był zbliżony.⁸⁷ W przeciwieństwie do grupy otrzymującej wyłącznie melfalan grupy leczone melfalanem z bortezomibem miały również zbliżony czas do progresji (TTP – *time to progression*) i całkowite przeżycie. Obecność del(13) nie wiązała się z występowaniem działań niepożądanych w grupie otrzymującej bortezomib. Retrospektywna analiza 100 pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą wstępnie leczonych lenalidomidem i deksametazonem wykazała w grupie wysokiego ryzyka (co określono w oparciu o występowanie hipodiploidii, del(13q) potwierdzonej za pomocą cytogenetycznej analizy chromosomów w metafazie, del(17p), translokacji IgH [t(4;14) lub t(14;16)] lub PCLI ≥3%) krótsze przeżycie bez progresji (18,5 v. 36,5 miesięcy).⁸⁸ Całkowite przeżycie było podobne.

Zalecenia:

Pacjenci z grupy standardowego ryzyka

Pacjenci ze świeżo rozpoznany szpiczakiem powinni być wstępnie leczeni wg schematu uwzględniającego lenalidomid lub bortezomib. Zalecenie to oparte jest na lepszych odsetkach odpowiedzi przy zastosowaniu tych leków, możliwych do kontroli działaniach niepożądanych oraz wyższych odsetkach przeżyć jednorocznych, w porównaniu z terapią lekami starszej generacji. Stosowanie lenalidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z podobnymi odsetkami bardzo dobrej odpowiedzi częściowej i całkowitym odsetkiem odpowiedzi po 4-6 cyklach terapii. Inne schematy leczenia, takie jak bortezomib, lenalidomid i deksametazon lub cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon, także można stosować w leczeniu wstępnym i mogą one wiązać się z wyższymi odsetkami odpowiedzi. Korzyści wynikające z zastosowania lenalidomidu i deksametazonu to przede wszystkim wygoda: leki te podawane są doustnie, wystarczają na ogół comiesięczne wizyty w szpitalu, co jest ważne z punktu widzenia dostępu pacjenta do specjalisty i łatwości kontynuacji terapii przez pacjentów, którzy decydują się na opóźnienie leczenia melfalanem w wysokiej dawce. W sytuacji gdy te logistyczne czynniki nie mają znaczenia oraz gdy pacjent decyduje się na wczesne podjęcie leczenia melfalanem w wysokiej dawce, można zastosować dowolny schemat. Schematy oparte na bortezomibie zaleca się u chorych, u których w chwili rozpoznania szpiczaka stwierdza się także niewydolność nerek. Aby można było dodać kolejny nowy lek (lenalidomid do leczenia bortezomibem i deksametazonem lub bortezomib do schematu lenalidomid plus deksametazon) w przypadku nieuzyskania odpowiedzi po paru cyklach (sekwencyjne modyfikowanie leczenia w przeciwieństwie do zastosowania terapii łączonej od początku leczenia), należy utrzymać niskie graniczne stężenie bortezomibu. Jeśli występuje niewydolność nerek, preferujemy stosowanie bortezomibu z deksametazonem, ewentualnie w połączeniu z talidomidem lub doksorubicyną lub cyklofosfamidem ze względu na głównie pozanerkowy klirens tych leków oraz szybką odpowiedź na terapię trójlekową.

Tabela 4. Badania kliniczne porównujące autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z terapiami klasycznymi^a

Piśmiennictwo	Ramię (Grupa)	Liczba pacjentów	ORR (%)	CR (%)	PFS ^b	OS ^b
Attal i wsp. ⁸⁹ (IFM 90)	SCT	100	81	22	28	57
	CCT	100	57	5	18	44
Child i wsp. ⁹⁰ (MRC VII)	SCT	200	86	44	31,6	54,1
	CCT	201	48	8	19,6	42,3
Ferland i wsp. ⁹² (MAG90)	SCT	91	78	57	39	65
	CCT	94	58	20	13	64
Ferland i wsp. ⁹³ (MAG91)	SCT	94	59	6	25,3	47,8
	CCT	96	56	4	18,7	47,6
Barlogie i wsp. ⁹⁴ (S9321)	SCT	261	93	17	17% (7 lat)	38% (7 lat)
	CCT	255	90	15	14% (7 lat)	38% (7 lat)
Bladé i wsp. ⁹⁵ (PETHEMA)	SCT	81	82	30	42	66
	CCT	83	83	11	33	61
Palumbo i wsp. ⁹⁶ (MMSG)	SCT (melfalan 100 × 2)	95	72	25	28	58
	CCT	99	66	6	16	42

^a CCT (*conventional chemotherapy*) – klasyczna chemioterapia; SCT (*autologous stem cell transplant*) – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych.

^b Czas trwania w miesiącach, chyba że zaznaczono inaczej.

Poziom dowód: II-III

Klasa zaleceń: B

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

Zalecamy, aby u osób ze szpiczakiem wysokiego ryzyka progresji wdrożyć leczenie wstępne oparte na bortezomibie, np. bortezomib plus deksametazon z cyklofosfamidem, talidomidem, doksorubicyną lub lenalidomidem. Z kolei u pacjentów z grupy standardowego ryzyka można zastosować – o czym wspomniano wcześniej – leczenie indukcyjne oparte na lenalidomidzie lub bortezomibie. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdecydowanie preferujemy terapie oparte na bortezomibie ze względu na obserwacje wskazujące, że podanie tego leku pozwala na pokonanie niektórych niepożądanych efektów rokowniczych związanych z chorobą wysokiego ryzyka, szczególnie u osób z translokacją t(4;14). Ponadto największe korzyści z pełnej odpowiedzi odnoszą pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka, zatem leczenie ich należy skierować na uzyskanie takiej odpowiedzi, natomiast u pacjentów z grupy standardowego ryzyka – odpowiedzi pełnej lub tylko bardzo dobrej odpowiedzi częściowej. Wreszcie, u osób z grupy wysokiego ryzyka preferujemy rutynowe leczenie podtrzymujące (omawiane poniżej).

Poziom dowód: III

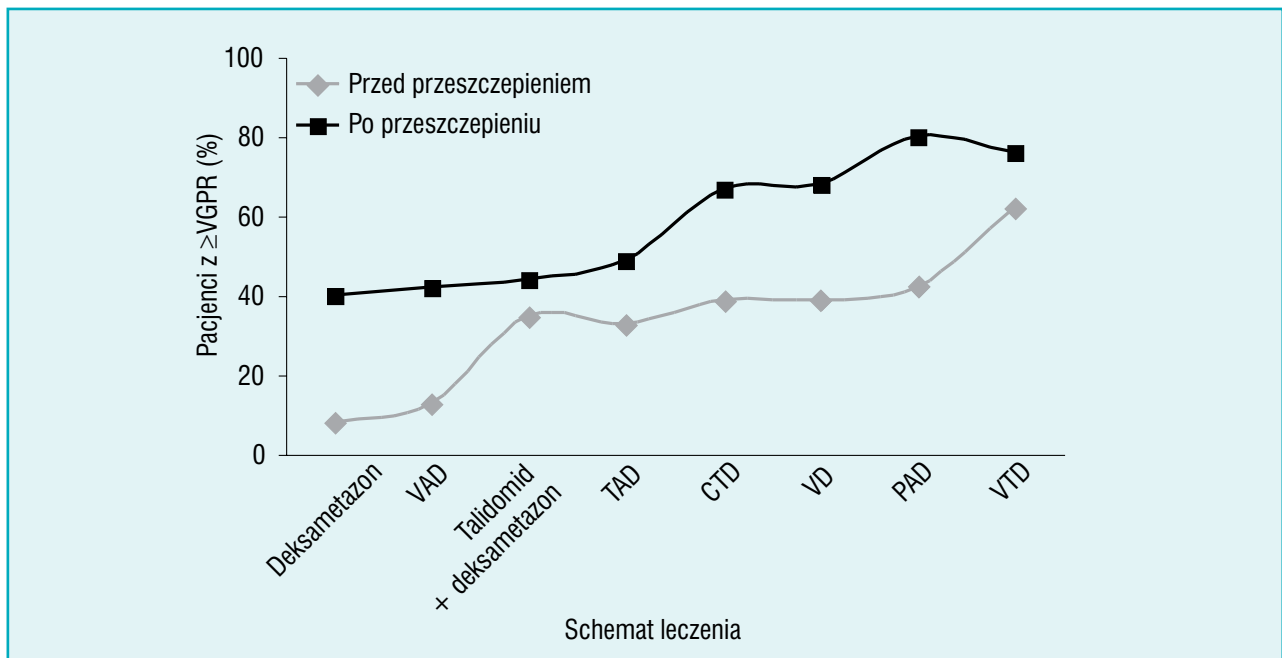
Klasa zaleceń: B

Terapie konsolidacyjne

Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

Klasyczną terapią konsolidacyjną w tej grupie pacjentów jest leczenie melfalanem w wysokiej dawce i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Decyzję o stosowaniu melfalanu

w wysokiej dawce u pacjentów ze szpiczakiem mnogim oparto na pozytywnych wynikach z dwóch dużych badań z randomizacją, w których porównano przeszczepienie komórek macierzystych z klasyczną chemioterapią (CCT – *conventional chemotherapy*); obie metody prowadzą do poprawy czasu przeżycia bez progresji i całkowitego przeżycia.^{89,90} Wykazano ponadto, że przeszczepienie komórek macierzystych w warunkach ambulatoryjnych jest bezpieczne i możliwe do przeprowadzenia.⁹¹ Jednak nie wszystkie badania z randomizacją wskazują na lepsze całkowite przeżycie w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych niż zastosowania klasycznej chemioterapii (tab. 4).⁹²⁻⁹⁶ Rozbieżność wyników cytowanych prac prawdopodobnie jest efektem przyjęcia różnych kryteriów doboru uczestników oraz stosowania melfalanu w wysokiej dawce jako leczenia ratującego u pacjentów poddawanych klasycznej chemioterapii. W co najmniej trzech z tych badań porównano raczej wczesne przeszczepienie komórek macierzystych z późnym niż przeszczepienie komórek macierzystych z klasyczną chemioterapią; czwartym badaniem objęto tylko pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną.⁹²⁻⁹⁵ Badania te rodzą zatem pytania o korzyści, jakie z wdrożenia melfalanu w wysokiej dawce odniesie każda z grup chorych. Tylko jedno z omawianych badań zaprojektowano specjalnie w celu porównania skuteczności wczesnego i późnego przeszczepienia komórek macierzystych.⁹² W badaniu klinicznym MAG90, w którym przyjęto czas bez terapii i toksyczność jako miarę jakości życia pacjentów poddawanych wczesnemu lub późnemu przeszczepieniu komórek macierzystych, wykazano, że wcześniejsze wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce w przebiegu choroby wiąże się z polepszeniem jakości życia. Zatem zanim na rynku pojawiły się leki modulujące odpowiedź układu odpornościowego



Rycina 3. Stopniowa odpowiedź na przeszczepienie komórek macierzystych po terapii indukcyjnej

CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; PAD – bortezomib, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; TAD – talidomid, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; VAD – winkrystyna, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; VD – bortezomib, deksametazon; VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon

i bortezomib, preferowano zdecydowanie wcześnie wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce.

Terapia wstępna lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem, szczególnie stosowanymi w skojarzeniu, prowadzi do uzyskania odsetków odpowiedzi, które mogą konkurować z odsetkami odpowiedzi na przeszczepienie komórek macierzystych. U osób ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim stosowanie nowych schematów leczenia wiąże się z bezprecedensowymi odsetkami bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej. Wyniki te rodzą pytanie o rolę melfalanu w wysokiej dawce w leczeniu szpiczaka mnogiego. Analiza wyników najnowszych badań klinicznych, w których leki modulujące odpowiedź układu odpornościowego i bortezomib podawano w ramach przygotowań do wdrożenia melfalanu w wysokiej dawce, potwierdza, że terapia melfalanem w wysokiej dawce skutkuje zwiększeniem odsetka odpowiedzi, nawet przy wysokich odsetkach odpowiedzi na samą terapię indukcyjną (ryc. 3). Przeszczepienie komórek macierzystych jest dobrze poznaną, skuteczną metodą leczenia, pozwalającą uzyskać trwałą odpowiedź u większości pacjentów. Przed wprowadzeniem leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu jako terapii wstępnych mediana przeżycia bez progresji u pacjentów otrzymujących melfalan w wysokiej dawce na wczesnym etapie choroby wynosiła 24 miesiące, co potwierdzono w różnych badaniach. Wstępne dowody z badania IFM 2005/01 wskazują, że zastosowanie przed przeszczepieniem leczenia indukcyjnego, które daje wyższy odsetek odpowiedzi, prowadzi do wydłużenia czasu do progresji po przeszczepieniu.⁷² W cytowanym badaniu dwuletnie przeżycie bez progresji wyniosło 60% po leczeniu

indukcyjnym VAD i 69% po leczeniu bortezomibem-deksametazolem. Podobne wyniki uzyskano w badaniu III fazy, w którym porównano terapię łączone bortezomib-talidomid-deksametazon v. talidomid-deksametazon.⁷⁶ W świetle tych wyników można było oczekiwać, że po takiej terapii w porównaniu ze starszymi metodami leczenia czas przeżycia bez progresji będzie znacznie wydłużony, ponieważ stosowane schematy indukcyjne są coraz skuteczniejsze. Nie wiemy dokładnie, jaki jest czas utrzymywania się odpowiedzi na terapię lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem, szczególnie po terapii trwającej krótko; mediana czasu do progresji u pacjentów kontynuujących leczenie pierwszego rzutu lenalidomidem i deksametazonem wynosi 31 miesięcy.⁸⁴ Ten brak wiedzy, w połączeniu z brakiem dowodów na to, że nowe strategie mogą prowadzić do wyleczenia, uzasadnia kontynuację leczenia melfalanem w wysokiej dawce w szpiczaku. Jednak nie można dogmatycznie określić, kiedy należy wdrożyć leczenie melfalanem w wysokiej dawce (wcześniej czy później), ponieważ wyniki z badań klinicznych z randomizacją wskazują na podobne przeżycie w obu sytuacjach.⁹² Korzyści z wcześniejszego leczenia melfalanem w wysokiej dawce to bardzo długi czas trwania remisji (szczególnie w przypadku zastosowania skuteczniejszych schematów indukcyjnych), w czasie której jakość życia chorych jest doskonała i nie wymagają oni farmakoterapii. Ponadto w kilku badaniach wykazano, że bolus melfalanu w wysokiej dawce jest skuteczniejszy niż przerywane leczenie doustnym melfalanem. Ponieważ mediana wieku w chwili rozpoznania szpiczaka mnogiego wynosi 70 lat, wielu pacjentów początkowo kwalifikujących się do wczesnego leczenia melfalanem w wysokiej dawce nie będzie już kwalifikowało

się do tej terapii, jeśli jej wdrożenie zostanie opóźnione o kilka lat; przez co tracą oni okazję do otrzymania skutecznego leczenia. Korzyści z opóźnienia terapii melfalanem w wysokiej dawce to doskonałe wyniki i świetna tolerancja kontynuowanego leczenia nowszymi schematami indukcyjnymi.^{84,97} Korzyści te zachęciły do częstszego opóźniania wdrożenia melfalanu w wysokiej dawce u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i jednoczesnej kontynuacji leczenia wstępnego. Od momentu wprowadzenia na rynek leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu nie prowadzono badań z randomizacją porównujących wczesne i późne wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce. W przełomowym badaniu klinicznym E4A03, w którym porównywano lenalidomid z dwoma dawkami deksametazonu, u pacjentów kontynuujących leczenie pierwszego rzutu 3-letnie całkowite przeżycie wyniosło 79%, a u osób, które bezpośrednio rozpoczęły terapię melfalanem w wysokiej dawce – 92%.⁹⁷ Biorąc pod uwagę dużą tendencyjność pod względem doboru uczestników tego badania bez randomizacji, jego wyniki nie mogą stanowić dowodu na większą skuteczność wczesnego wdrożenia melfalanu w wysokiej dawce w porównaniu z późniejszym włączeniem tej terapii; wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby było mniej skuteczne. Z uwagi na doskonałe wyniki wczesnego wdrożenia melfalanu w wysokiej dawce czekając na wyniki badań z randomizacją, zalecamy raczej zachęcanie pacjentów do bezpośredniego rozpoczęcia leczenia melfalanem w wysokiej dawce z przeszczepieniem komórek macierzystych.

Wpływ terapii wstępnej oraz moment wykonania przeszczepienia komórek macierzystych

Rozważając późniejsze wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce, należy podkreślić wpływ terapii wstępnej na możliwość pozyskania komórek macierzystych. Choć wpływ środków alkilujących na proces ich pozyskiwania jest dobrze poznany, wpływ leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu poddano ocenie dopiero niedawno.⁹⁸⁻¹⁰⁰ W wielu badaniach poświęconych leczeniu lenalidomidem wykazano spadek liczby pobranych komórek CD34 oraz zwiększenie liczby przypadków, w których próba pozyskania wystarczającej liczby tych komórek zakończyła się niepowodzeniem.^{100,101} Problem ten wydaje się szczególnie istotny w przypadku pacjentów powyżej 65. r.ż., którzy otrzymali więcej niż cztery cykle leczenia. Można go łatwo rozwiązać, pozyskując komórki macierzyste wcześniej (po podaniu 4 cykli) lub stosując mobilizację komórek pnia za pomocą chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem czynnika stymulującego kolonie granulocytów albo podając takie leki, jak pleriksafor.¹⁰² Niektóre prace wskazują na trend w kierunku obniżenia liczby pozyskiwanych komórek macierzystych z powodu leczenia talidomidem lub bortezomibem; wpływ tych terapii wydaje się jednak mniejszy.

Terapia konsolidacyjna oparta na lekach modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibie

Wysokie odsetki odpowiedzi na terapię lekami modulującymi odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibem powodują, że

są one coraz częściej stosowane w konsolidacji odpowiedzi wstępnej. Takie postępowanie polega albo na kontynuacji leczenia wstępnego, albo na stosowaniu schematów wielolekowych obejmujących dostępne leki o najwyższej skuteczności w celu uzyskania możliwie najgłębszej odpowiedzi. Tolerancja leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu oraz możliwość kontynuacji terapii opartej na tych doustnych lekach przez dłuższy czas sprawiają, że coraz częściej podejmuje się decyzje o kontynuacji terapii wstępnej jako leczenia konsolidacyjnego. Takie postępowanie powoduje pogłębienie odpowiedzi, co potwierdzono w badaniu II fazy, w którym stosowano lenalidomid i deksametazon.⁸⁴ Odsetek bardzo dobrych odpowiedzi częściowych lub lepszych uległ poprawie, z 32% po 4 cyklach leczenia do 67% po 19 cyklach. Inne metody postępowania to terapia łączona z zastosowaniem leków modulujących odpowiedź układu odpornościowego i bortezomibu: (1) bortezomib, talidomid, deksametazon lub (2) bortezomib, lenalidomid, deksametazon lub (3) cyklofosfamid, lenalidomid, bortezomib i deksametazon.^{76-78,85} W takich schematach leczenia uzyskuje się całkowity odsetek odpowiedzi powyżej 90%, a odsetek bardzo dobrych odpowiedzi częściowych 60-70%.

Tandemowe autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

Oceniano zastosowanie drugiego przeszczepienia komórek macierzystych, wykonanego po pierwszym w ramach dodatkowej terapii konsolidacyjnej, którego celem było dalsze zmniejszenie objętości guza. Zakończono badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano jedno przeszczepienie komórek macierzystych z dwoma (przeszczepienie tandemowe) (tab. 5). W badaniu francuskim (IFM94) po 7 latach u pacjentów poddanych tandemowemu autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych obserwowano podwojenie przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (20% v. 10%) i całkowitego przeżycia (42% v. 21%); obserwowano przy tym jedynie niewielką poprawę połączonych odsetka odpowiedzi pełnej i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w grupie poddanej drugiemu przeszczepieniu komórek macierzystych w porównaniu z grupą poddaną jednemu przeszczepieniu (50% v. 42%).¹⁰³ W badaniu Bologna 96 wykonanie drugiego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych prowadziło do wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych o 12 miesięcy i czasu do progresji o 17 miesięcy, z przewidywanym całkowitym przeżyciem po 6 latach równym 44% w przypadku jednego przeszczepienia komórek macierzystych i 63% dla przeszczepień tandemowych; poprawa ta była znamienna.¹⁰⁴ W obu badaniach największe korzyści z kolejnego przeszczepienia komórek macierzystych odnieśli pacjenci, którzy nie uzyskali bardzo dobrej odpowiedzi częściowej po pierwszym przeszczepieniu. W badaniu klinicznym HOVON 24 przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych było znamienne lepsze u osób poddanych dwóm przeszczepieniom komórek macierzystych (22 v. 20 miesięcy); różnica ta była wyraźnie widoczna dopiero po czterech latach obserwacji.¹⁰⁵ W obu ramionach badania całkowite przeżycie było jednak podobne (mediana 55 v. 50 miesięcy). W badaniu

klinicznym MAG95 pacjentów przydzielono losowo do grup, w których przeprowadzono jedno lub dwa przeszczepienia komórek macierzystych, następnie do grup otrzymujących selekcjonowane lub nieselekcionowane komórki CD34(+); uzyskano poprawę całkowitego przeżycia w grupie poddanej tandemowym przeszczepieniem komórek macierzystych.¹⁰⁶

Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

Wyniki badań wskazują, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych może wywoływać reakcję przeszczep przeciw szpiczakowi (*graft-vs-myeloma*), co może prowadzić do uzyskania długotrwałej kontroli choroby. Badania utrudnia jednak wysoka śmiertelność związana z leczeniem (TRM – *treatment-related mortality*), co zmniejsza nadzieje związane z tą metodą. Większość dostępnych danych dotyczących jej skuteczności pochodzi z małych, jednoosobkowych badań lub z raportów zamieszczanych w rejestrach przeszczepień. W retrospektywnej analizie przypadków z European Blood and Marrow Transplant Registry, w której porównywano pacjentów leczonych allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z podobną grupą pacjentów poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych, wykazano, że całkowite przeżycie było lepsze w grupie, w której wykonano przeszczepienie autologiczne.¹⁰⁷ Biorąc pod uwagę trend w kierunku dłuższego całkowitego przeżycia i przeżycia bez zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy żyli dłużej niż 1 rok, jest to prawdopodobnie spowodowane wysoką śmiertelnością (prawie 40%) towarzyszącą allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych poprzedzonemu mieloablacją. W celu ograniczenia śmiertelności związanej z leczeniem stosuje się nieoprowadzone mieloablacją allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych, zdając się bardziej na reakcję przeszczep przeciwko komórkom nowotworowym niż na wstępne zmniejszenie masy guza w wyniku kondycjonowania. Badania IFM99-03/99-04 objęły chorych ze szpiczakiem o wysokim ryzyku progresji (stężenie β_2 -mikroglobuliny >3 mg/l oraz potwierdzona w chwili rozpoznania delecja chromosomu 13).¹⁰⁸ W badaniu IFM99-03 sześćdziesięciu pięciu pacjentów z dawcą (bratem lub siostrą) o identycznym HLA poddano allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych z kondycjonowaniem o ograniczonej intensywności; w badaniu IFM99-04 dwustu dziewiętnastu pacjentów bez takiego dawcy poddano drugiemu autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych. Wykazano, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych z ograniczonym kondycjonowaniem wiązało się z gorszymi wynikami leczenia w porównaniu z tandemowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. W badaniu włoskim 108 pacjentów poniżej 65. r.ż. ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim poddano standardowemu przeszczepieniu komórek macierzystych, po którym pacjentów kondycjonowano naświetlaniem niskimi dawkami całej powierzchni ciała, a następnie wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od rodzeństwa z dobranym HLA lub drugie przeszczepienie autologiczne.¹⁰⁹ Po obserwacji, która trwała 3 lata (mediana), w grupie poddanej allogenicznemu przeszczepieniu śmiertelność zwią-

zana z leczeniem wyniosła 11%, a w grupie przeszczepienia tandemowego – 4%; odsetki odpowiedzi pełnej wyniosły 46% v. 16%, całkowite przeżycie 84% v. 62% ($p=0,003$) i przeżycie bez progresji 75% v. 41% ($p=0,00008$). Badanie to miało kilka wad i jego wyniki nie zostały powszechnie uznane. Oczekujemy na wyniki zakończonego badania III fazy, BMT-CNT 0102, w którym porównywano tandemowe autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z pojedynczym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, po których wykonywano allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od brata lub siostry z odpowiednim (identycznym) HLA, nieoprowadzone mieloablacją. Obecnie metody allogeniczne należy uznawać za doświadczałne; konieczne są dalsze badania, pozwalające na wyłonienie pacjentów, którzy odniosą korzyści z takiego leczenia.

Czy celem terapii powinno być uzyskanie pełnej odpowiedzi?

Związek między stopniem odpowiedzi a odległym wynikiem leczenia jest obecnie przedmiotem gorącej dyskusji wśród specjalistów w dziedzinie leczenia szpiczaka. W przypadku terapii opartych na lekach alkilujących oraz leczenia melfalanem w wysokiej dawce na ogół lepsza odpowiedź przekłada się na wydłużenie czasu do progresji choroby, choć wpływ na całkowite przeżycie nie jest jednoznaczny. W wielu badaniach jako miarę oceny stopnia odpowiedzi stosuje się odpowiedź pełną lub bardzo dobrą odpowiedź częściową; na ogół bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza wydaje się korelować z lepszymi wynikami leczenia. Znaczenie stopnia odpowiedzi dodatkowo podkreślają wyniki badań, w których chorobę resztkową wykryto za pomocą metod opartych na łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) lub na cytometrii przepływowej; badania te wykazały, że osiągnięcie stanu, w którym nie wykrywa się śladów choroby, wiązało się z poprawą przeżycia. Choć opracowano konsensus co do korzyści z uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi pełnej, nie jest jasne, czy należy dążyć do osiągnięcia takiej redukcji u wszystkich pacjentów. Ponieważ nie ma badań z randomizacją poświęconych metodom leczenia, których celem jest uzyskanie odpowiedzi, trudno określić do jakiego stopnia możliwość uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi pełnej zależy od biologii choroby, a w jakim od samego leczenia. Dostępne dane wskazują jednak, że pacjenci odnoszący największe korzyści z leczenia to osoby z chorobą o wysokim ryzyku progresji.^{110,111} Z kolei u osób ze szpiczakiem mnogim, u których profilowi ekspresji genów odpowiada bardziej MGUS, uzyskuje się niższe odsetki pełnej odpowiedzi, ale przeżycie w tej grupie wydaje się być podobne.^{112,113}

Zalecenia:

Pacjenci z grupy standardowego ryzyka

Zalecamy, aby u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia komórki macierzyste pobrano po 3 lub 4 cyklach terapii indukcyjnej. Po pobraniu komórek pacjenci mogą rozpocząć leczenie melfalanem w wysokiej dawce lub kontynuować przyjmowanie lenalidomidu z deksametazonem, z myślą o wdrożeniu leczenia melfalanem w wysokiej dawce przy nawrocie. De-

Tabela 5. Badania kliniczne z randomizacją porównującą podwójne i pojedyncze przeszczepienie autologiczne komórek macierzystych

Badanie	Randomizacja	Liczba pacjentów	ORR (%)	CR (%)	EFS (mies.)	OS (mies.)
Attal i wsp. ¹⁰³	Podwójne (indukcja VAD, Mel 140 dla SCT1, Mel 140 i TBI dla SCT2)	200	88	50 (CR + VGPR)	30	58
	Pojedyncze (indukcja VAD, SCT z Mel 140)	199	84	42 (CR + VGPR)	25	48
Cavo i wsp. ¹⁰⁴	Podwójne (indukcja VAD, SCT1 z Mel 200, SCT2 z Mel 120 z busulfanem)	158	NA	47 (CR + nCR)	35	71
	Pojedyncze (indukcja VAD, SCT z Mel 140)	163	NA	33 (CR + nCR)	23	65
Sonneveld i wsp. ¹⁰⁵	Podwójne: indukcja VAD, SCT1 (Mel 70 × 2), SCT2 z CTX + TBI	155	90	13	22	55
	Pojedyncze: VAD, następnie SCT (Mel 70 × 2)	148	86	28	20	50
Ferland i wsp. ¹⁰⁶	Podwójne: indukcja VAD, SCT1 z Mel 140, SCT2 z Mel 140, etopozyd, TBI	99	NA	39 (CR + VGPR)	ND	ND
	Pojedyncze: indukcja VAD, SCT1 z karmustyną, etopozydem, Mel 140, CTX, TBI	94	NA	37 (CR + VGPR)	ND	ND

CR (*complete response*) – odpowiedź pełna; CTX – cyklofosamid; EFS (*event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych; Mel – melfalan; NA (*not available*) – brak danych; nCR (*near complete response*) – odpowiedź bliska pełnej; ND – (*not determined*) nie określono; ORR (*overall response rate*) – całkowity odsetek odpowiedzi; OS (*overall survival*) – całkowite przeżycie; SCT (*autologous stem cell transplant*) – autologiczny przeszczep komórek macierzystych; TBI (*total body irradiation*) – całkowita dawka naświetlania; VAD – winkrystyna, adriamycyna (doksorubicyna), deksametazon; VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra odpowiedź częściowa

czyż należy opierać na preferencjach pacjenta, tolerancji prowadzonej terapii indukcyjnej oraz odpowiedzi na nią. W przypadku pacjentów otrzymujących melfalan w wysokiej dawce u tych, u których nie uzyskano bardzo dobrej odpowiedzi częściowej przy pierwszej serii, należy rozważyć przeprowadzenie tandemowego przeszczepienia komórek macierzystych. Zalecenie to opieramy na wynikach badań prospektywnych, w których wykazano korzyści z takiego postępowania dla tej grupy chorych. Czas prowadzenia leczenia wstępnego u osób, u których nie wdrożono melfalanu w wysokiej dawce, nie został dokładnie określony; leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji lub przez 12-18 miesięcy. Argumentem przemawiającym za przyjęciem takiej granicy jest brak dalszej poprawy odpowiedzi po tym okresie u pacjentów leczonych do momentu progresji choroby. Decyzję należy jednak podjąć po konsultacji z pacjentem, uwzględniając argumenty za i przeciw dla obu metod postępowania i biorąc pod uwagę możliwe działania niepożądane.

Poziom dowódów: II

Klasa zaleceń: B

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

U osób, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne, zalecamy wdrożenie melfalanu w wysokiej dawce. Należy pobrać u nich – podobnie jak u osób, u których uzyskano pełną odpowiedź – komórki macierzyste do przyszłego leczenia. Nie przeprowadzono badań prospektywnych z randomizacją oceniających konieczność uzyskania pełnej odpowiedzi w tej grupie pacjentów. Są jednak dane potwierdzające hipotezę, że pacjenci z chorobą o wysokim ryzyku odnoszą największe korzyści z pełnej odpowiedzi na leczenie.

Poziom dowodów: III

Klasa zaleceń: B

Utrzymanie odpowiedzi

U pacjentów po leczeniu melfalanem w wysokiej dawce zawsze w końcu dochodzi do nawrotu choroby, od dawna myślano więc o konieczności zastosowania leczenia utrzymującego uzyskaną odpowiedź. W różnych badaniach podejmowano próbę za pomocą różnych schematów postępowania. W małym badaniu klinicznym

z randomizacją poświęconym interferonowi alfa (3×10^6 j./m² podskórnie trzy razy w tygodniu), podawanemu po wstępnym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych wykazano niewielką poprawę w czasie przeżycia bez zdarzeń niepożądanych¹¹⁴. W badaniu IFM99-02 pacjentów ze szpiczakiem mnogim o standardowym ryzyku progresji (β_2 -mikroglobulina <3 mg/l, bez delecji chromosomu 13), po tandemowym przeszczepieniu komórek macierzystych, przydzielono losowo do jednej z trzech grup: w jednej nie stosowano leczenia podtrzymującego, w drugiej podawano pamidronian, w trzeciej pamidronian plus talidomid.¹¹⁵ Odsetki odpowiedzi były zmiennie wyższe w ramieniu leczonym talidomidem; przekładało się to na poprawę przeżycia bez zdarzeń niepożądanych, które po 4 latach osiągnęło 52% v. 36% w grupie bez leczenia podtrzymującego i 37% w grupie otrzymującej pamidronian w monoterapii. Po 32 miesiącach (mediana) obserwacji szacowano, że przeżycie 4 lata po rozpoznaniu będzie wyższe w grupie leczonej talidomidem (87%) niż w grupie bez terapii podtrzymującej (77%); dalsza obserwacja nie wykazała jednak różnic. Zagadnienie to było przedmiotem kilku innych badań; poprawę przeżycia bez progresji obserwowano we wszystkich badaniach, jednak korzyść w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia stwierdzono tylko w kilku.^{116,117} W badaniu australijskim pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących prednizon bez określenia końca leczenia, z 12-miesięczną terapią talidomidem lub bez niej.¹¹⁶ Po 3-letniej obserwacji (mediana) odsetki 3-letniego przeżycia bez progresji od chwili włączenia do danej grupy wyniosły 42% i 23%, a odsetki całkowitego przeżycia 86% i 75%, odpowiednio w ramieniu talidomidu i kontrolnym. W badaniach tych korzyść z leczenia podtrzymującego uzyskali przede wszystkim pacjenci, których odpowiedź na terapię melfalanem w wysokiej dawce była gorsza niż bardzo dobra odpowiedź częściowa. Badanie Total Therapy 2 wykazało natomiast, że włączenie talidomidu wydaje się przynosić korzyści wyłącznie u pacjentów z zaburzeniami cytogenetycznymi w metafazie.¹¹⁰ Rolę bortezomibu w leczeniu podtrzymującym po terapii melfalanem w wysokiej dawce oceniano także w małych badaniach oraz w dużym badaniu III fazy (HOVON-65). Przeprowadzona jeszcze w trakcie trwania HOVON-65 analiza danych wykazała wyższy odsetek odpowiedzi w grupach otrzymujących bortezomib w ramach leczenia indukującego oraz podtrzymującego.¹¹⁸ Trwa duże badanie (Cancer and Leukemia group B), w którym ocenia się terapię lenalidomidem jako leczenie podtrzymujące po pojedynczej terapii melfalanem w wysokiej dawce.

Zalecenia:

Pacjenci z grupy standardowego ryzyka

U pacjentów otrzymujących melfalan w wysokiej dawce, u których nie uzyskano bardzo dobrej odpowiedzi częściowej po pierwszym cyklu melfalanu w wysokiej dawce, zalecamy leczenie podtrzymujące talidomidem lub terapię konsolidacyjną (u tych, którzy nie zdecydowali się na tandemowe przeszczepienie komórek macierzystych).

Poziom dowódów: II

Klasa zaleceń: B

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

Zalecamy stosowanie leczenia podtrzymującego lenalidomidem do wystąpienia progresji choroby. Dane z badań klinicznych prowadzonych z randomizacją wskazują na korzyści z leczenia podtrzymującego talidomidem u pacjentów z chorobą o wysokim ryzyku progresji. Ze względu na gorszy profil działań niepożądanych talidomidu zalecamy raczej zastąpienie go lenalidomidem.

Poziom dowodów: II (talidomid), V (lenalidomid)

Klasa zaleceń: B (talidomid), D (lenalidomid)

Pacjenci z przeciwwskazaniami do przeszczepienia komórek

Zalecane postępowanie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia przedstawiono na rycinie 4. Poniżej podajemy szczegółowe informacje.

Terapia wstępna

Znając medianę wieku w chwili pojawienia się objawów, zdajemy sobie sprawę z tego, że omawiana grupa stanowi dużą część pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Celem leczenia jest uzyskanie szybkiej kontroli choroby oraz związanych z nią powikłań, podobnie jak ma to miejsce w przypadku pacjentów młodszymi; postępowanie należy jednak uzależnić od chorób towarzyszących i stanu sprawności pacjenta. Przez dziesięciolecia, do momentu wprowadzenia talidomidu, podstawą terapii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia melfalanem w wysokiej dawce było leczenie skojarzone melfalanem i prednizonem (MP – melfalan-prednizon).¹¹⁹ W badaniu klinicznym III fazy autorzy z Włoch przydzielili losowo pacjentów ze szpiczakiem mnogim powyżej 65. r.ż. i poniżej 65. r.ż., ale niebędących kandydatami do leczenia melfalanem w wysokiej dawce, do terapii MP (melfalan, 4 mg/m², dni 1-7 plus prednizon, 40 mg/m², dni 1-7) lub MP plus talidomid (MPT), 100 mg/24h, w sześciu cyklach.¹²⁰ Pacjenci w ramieniu MPT kontynuowali przyjmowanie talidomidu po sześciu cyklach, do chwili nawrotu choroby. Sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia odpowiedź (pełną lub częściową) uzyskano u 76% osób w ramieniu MPT v. 47,6% w ramieniu MP, co przekładało się na podwojenie odsetka przeżycia bez powikłań po dwóch latach (54% v. 27%). Dodanie talidomidu do schematu leczenia prowadziło jednak prawie do podwojenia liczby działań niepożądanych stopnia 3 i 4. (48% w grupie MPT v. 25% w grupie MP); z grupy MPT 11 pacjentów zmarło na skutek powikłań terapii v. 6 w grupie MP. Wśród pacjentów otrzymujących MPT najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 i 4. była zakrzepica żył głębokich; wystąpiła u 13 z pierwszych 65 pacjentów. Po rozpoczęciu profilaktycznego stosowania enoksaparyny wśród 64 pozostałych pacjentów w badaniu zakrzepica wystąpiła u dwóch osób; zdarzenia te miały miejsce po przerwaniu przyjmowania enoksaparyny. W podobnym, przeprowadzonym we Francji badaniu (IFM 99-06) pacjentów w wieku 65-75 lat losowo przydzielono do grup leczonych MP (12 cykli co 6 tygodni), MPT (maksymalna tolerowana dawka talidomidu, do 400 mg/24h), lub MEL100 (leczenie indukcyjne VAD \times 2; mobilizacja oparta na cyklofosfamidzie

Tabela 6. Badania kliniczne z randomizacją oceniające terapię wstępną w szpiczaku u pacjentów w wieku podeszłym^a

Piśmiennictwo	Lek	ORR (%)	VGPR (%)	CR (%)	PFS (mies.)	OS (mies.)
Palumbo i wsp. ¹²⁰ (GIMEMA)	MPT	69	29	16	21,8	45
	MP	48	11	4	14,5	47,6
Facon i wsp. ¹²³ (IFM 99-06)	MPT	76	47	13	27,5	51,6
	MP	35	7	2	17,8	33,2
	Mel 100	65	43	18	19,4	38,3
Hulin i wsp. ¹²² (IFM 01-01)	MPT	62	21	7	24,1	44
	MP	31	7	1	18,5	29,1
Waage i wsp. ¹²⁴	MPT	57	22	12 ^b	16	29
	MP	40	7	4 ^b	14	36
Wijermans i wsp. ¹²⁵ (HOVON 24)	MPT	62	29	NA	13	37
	MP	47	9	NA	10	30
Ludwig i wsp. ¹²⁶	TD	68	24	2	16,7	41,5
	MP	50	11	2	20,7	49,4
San Miguel ⁸⁷	MPV	74	41	33	20,7	NR
	MP	39	8	4	15	NR

^a CR (complete response) – odpowiedź pełna; Mel – melfalan; MP – melfalan-prednizon; MPT – melfalan-prednizon-talidomid; MPV – melfalan-prednizon-bortezomib; NA (not available) – brak danych; NR (not reached) – nie osiągnięto; ORR (overall response rate) – całkowity odsetek odpowiedzi; OS (overall survival) – całkowite przeżycie; PFS (progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; TD – talidomid i deksametazon; VGPR (very good partial response) – bardzo dobra odpowiedź częściowa.

^b Obejmuje odpowiedź bliską odpowiedzi pełnej.

i 2 cykle melfalanu w wysokiej dawce [100 mg/m²] z leczeniem wspomagającym z zastosowaniem komórek macierzystych).¹²¹ Bardzo dobrą odpowiedź częściową lub odpowiedź pełną obserwowano u 9%, 64% i 58% pacjentów, odpowiednio z grupy MP, MPT i MEL100; po obserwacji trwającej 32,2 miesiące (mediana) czas przeżycia bez progresji wynosił w tych grupach odpowiednio 17,2, 29,5 i 19 miesięcy. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 30,3 miesiąca, nie przekroczyła 56 miesięcy lub wyniosła 38,6 miesiąca odpowiednio w grupie MP, MPT i MEL100. Drugie badanie francuskie objęło pacjentów powyżej 75. r.ż., a więc grupę najbardziej podatną na wystąpienie powikłań związanych z leczeniem, w której w chwili rozpoznania szpiczaka mnogiego częściej występują choroby towarzyszące.¹²² Po 4 latach (mediana) obserwacji mediana całkowitego przeżycia była znacznie dłuższa w grupie otrzymującej talidomid (44,0 v. 29,1 miesiąca); podobnie jak przeżycie bez progresji (24,1 v. 18,5 miesiąca). W grupie tej obserwowano jednak znamienne wzrost częstości występowania neutropenii i obwodowej neuropatii. W sumie MPT i MP porównano w pięciu badaniach z randomizacją; we wszystkich wykazano znamienne wzrost toksyczności i wydłużenie przeżycia bez progresji w odpowiedzi na dołączenie do terapii talidomidu, ale tylko w dwóch wykazano znamienne wydłużenie całkowitego przeżycia (tab. 6).^{120,122-125} W innym badaniu III fazy, przeprowadzonym przez Ludwiga i wsp.,¹²⁶ obejmującym 289 pacjentów w wieku po-

deszłym, porównano talidomid plus deksametazon z MP. Choć w ramieniu talidomidu-deksametazonu obserwowano większy odsetek odpowiedzi pełnych i bardzo dobrych odpowiedzi częściowych (26% v. 13%) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (68% v. 50%), w obu grupach czas do progresji i przeżycie bez progresji były zbliżone. Toksyczność talidomidu z deksametazonem była jednak większa, szczególnie u pacjentów powyżej 75. r.ż. i z gorszym stanem sprawności; całkowite przeżycie było znacznie krótsze w grupie otrzymującej talidomid-deksametazon (41,5 v. 49,4 miesiąca). Wzrost toksyczności towarzyszący dodaniu talidomidu do leczenia wskazuje, że u osłabionych pacjentów w wieku podeszłym, u których podanie tego leku może budzić wątpliwości, leczenie można bezpiecznie rozpocząć od MP, pozostawiając talidomid na okoliczności, gdy będzie to konieczne.

Mateos i wsp.¹²⁷ porównali wyniki badania III fazy, oceniającego zastosowanie melfalanu, prednizonu i bortezomibu (MPV) u pacjentów w wieku ≥65. r.ż., z grupami kontrolnymi z badań opublikowanych wcześniej. Po 26-miesięcznej (mediana) obserwacji mediana czasu do progresji w ramieniu MPV wyniosła 27,2 miesiące, a w grupie MP (melfalan i prednizon) 20,0 miesięcy. W czasie obserwacji mediana całkowitego przeżycia w grupie MPV nie uzyskano, w grupie MP wyniosła ona 26 miesięcy; odsetek przeżycia po 38 miesiącach wyniósł odpowiednio 85% i 38%. Następnie w dużym badaniu III fazy (VISTA) pacjentów

ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przydzielono do grup leczonych MPV lub wyłącznie MP.⁸⁷ Pacjenci w ramieniu MPV otrzymywali dożylnie bortezomib, 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu (tygodnie 1., 2., 4., 5.) w czterech cyklach sześciotygodniowych (8 dawek/cykl), następnie raz w tygodniu (tygodnie 1., 2., 4., 5.) przez 5 cykli sześciotygodniowych (4 dawki/cykl), w połączeniu z doustnym melfalanem, 9 mg/m² i prednizonem, 60 mg/m², raz dziennie w dniach 1-4 każdego cyklu. Pacjenci w ramieniu MP otrzymywali leki raz dziennie, w dniach 1-4, w 9 cyklach sześciotygodniowych. Po dwóch latach wykazano, że zarówno mediana czasu do progresji, jak i całkowite przeżycie były znacznie lepsze w grupie MPV: czas do progresji wyniósł 24 miesiące w grupie MPV i 16,6 miesiąca w grupie MP; całkowite przeżycie po dwóch latach wyniosło 82,6% w grupie MPV i 69,5% w grupie MP.⁵⁵ Głównym zdarzeniem niepożądanym w ramieniu MPV była neuropatia obwodowa (dowolnego stopnia u 43% pacjentów; stopnia 3. lub 4. u 13%). W kolejnym badaniu z randomizacją porównano terapię łączoną MP i bortezomibem (MPV) podawanym raz w tygodniu z tym samym schematem (czyli MPV) w skojarzeniu z talidomidem. Choć dotychczas nie obserwowano różnic pod względem długości przeżycia, przy leczeniu bortezomibem podawanym raz w tygodniu rzadziej występowała neuropatia.¹²⁸ W nowszym badaniu II fazy dodanie lenalidomidu do MP dawało obiecujące wyniki, co stworzyło podstawy do przeprowadzenia badania klinicznego z randomizacją porównującego MP w skojarzeniu z lenalidomidem v. MPT.¹²⁹

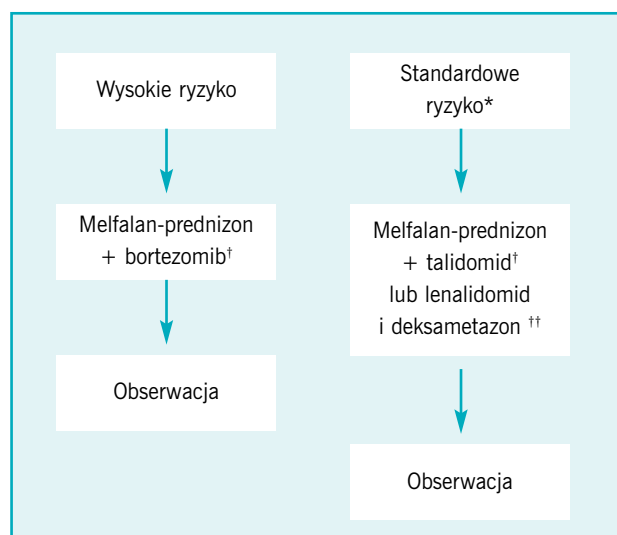
Zalecenia:

Pacjenci z grupy standardowego ryzyka

W tej grupie pacjentów zalecamy stosowanie MPT. Preferujemy dawkę 100 mg/24h talidomidu w połączeniu z MP i ograniczenie leczenia do 12 miesięcy. Potwierdzamy, że terapia łączona MPV ma podobną skuteczność, ale logistyka naszego ośrodka referencyjnego, obawy dotyczące neuropatii oraz rosnąca liczba bardziej szczegółowych danych z badań poświęconych terapiom łączonym z talidomidem, w tym badań obejmujących pacjentów powyżej 75. r.ż., kierują naszą preferencję ku MPT. Jednak biorąc pod uwagę wzrost toksyczności obserwowany we wszystkich badaniach z randomizacją z zastosowaniem dodatkowo talidomidu, zalecamy, aby u pacjentów słabszych, w wieku podeszłym leczenie rozpoczynać od MP, rezerwując leki modulujące odpowiedź układu odpornościowego i bortezomib na później, w zależności od klinicznego przebiegu choroby. Nie dysponujemy danymi na temat bezpieczeństwa leczenia lenalidomidem z deksametazonem osób w bardzo podeszłym wieku, ale biorąc pod uwagę zaskakującą toksyczność schematu talidomid-deksametazon w tej grupie wiekowej, leczenie to rezerwujemy dla okoliczności nieprzewidywanych, w których terapia MP nie będzie wskazana.

Poziom dowodów: I-II

Klasa zaleceń: A



Rycina 4. Leczenie pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

*Schematy leczenia uwzględniające bortezomib preferowane są u pacjentów z niewydolnością nerek lub gdy konieczne jest szybkie uzyskanie odpowiedzi.

[†]U pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania talidomidu lub bortezomibu, należy rozważyć melfalan-prednizon lub lenalidomid i deksametazon.

^{††}Kontynuacja leczenia lenalidomidem i deksametazonem stanowi opcję u pacjentów, u których odpowiedź na terapię indukcyjną była dobra, a jej toksyczność niska; deksametazon zwykle odstawia się po roku.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

W tej grupie pacjentów zalecamy schemat MPV, a następnie postępowanie przedstawione w badaniu VISTA, wraz z ograniczeniem czasu leczenia do 54 tygodni. Zalecenie to opieramy na analizie danych z badania VISTA, która wykazała podobne wyniki leczenia pacjentów z zaburzeniami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka, jak u pacjentów ze szpiczakiem mnogim standardowego ryzyka progresji.

Poziom dowodów: I-II

Klasa zaleceń: A

Terapie podtrzymujące

Niewiele jest danych przemawiających za zasadnością rutynowego stosowania terapii podtrzymującej u pacjentów w wieku podeszłym, którzy zakończyli roczne leczenie MP w skojarzeniu z talidomidem lub bortezomibem. Nawet u osób z grupy wysokiego ryzyka, mogących odnieść większe korzyści z takiego postępowania, ograniczony czas terapii w badaniu VISTA oraz rola czynników wysokiego ryzyka wydają się być zminimalizowane przez dodanie bortezomibu.

Zalecenia: Nie zalecamy leczenia podtrzymującego po MPT lub MPV w tej grupie pacjentów z wyjątkiem terapii prowadzonej w ramach badań klinicznych.

Poziom dowodów: V

Stopień zaleceń: D

Zapobieganie zakrzepicy

U pacjentów z monoklonalnymi gammopatiami obserwuje się zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych; najwyższe u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem rozpoczynających leczenie. Może się ono dodatkowo zwiększyć w odpowiedzi na określone leki i jest szczególnie wysokie u pacjentów przyjmujących talidomid lub lenalidomid. Leki te w monoterapii nie wydają się zwiększać ryzyka; ale jednoczesna chemioterapia¹²⁰ z zastosowaniem antracyklin,^{130,131} stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach¹³² i erytropoetyny¹³³ wydaje się zwiększać ryzyko zakrzepicy. Oprócz terapii czynniki związane z pacjentem, takie jak choroba zakrzepowo-zatorowa, centralne cewniki żyłne, przebyte zabiegi chirurgiczne, unieruchomienie, otyłość, choroby towarzyszące, nadmierna lepkość krwi oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. International Myeloma Working Group niedawno opublikowała szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem.¹³⁴

Zalecenia dotyczące stosowania talidomidu lub lenalidomidu w monoterapii lub w terapii łączonej z kortykosteroidami w niskich dawkach. Kwas acetylosalicylowy doustnie, 325 mg/24h.

Poziom dowodów: III

Klasa zaleceń: B

Piśmiennictwo:

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962-2972.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-249.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516-2520.
- Fonseca R. Many and multiple myeloma(s). *Leukemia* 2003;17(10): 1943-1944.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004;64(4):1546-1558.
- Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007;21(3):529-534.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):323-341.
- Loni S. Designing risk-adapted therapy for multiple myeloma: the Mayo perspective [editorial]. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):279-281.
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):364-380.
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2007;82(4):490-513.
- Alberts SR, Gores GJ, Kim GP, et al. Treatment options for hepatobiliary and pancreatic cancer. *Mayo Clin Proc* 2007;82(5):628-637.
- Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, et al. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2007;82(6):751-770.
- Pruthi S, Brandt KR, Degnim AC, et al. A multidisciplinary approach to the management of breast cancer, part 1: prevention and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82(8):999-1012.
- Pruthi S, Boughhey JC, Brandt KR, et al. A multidisciplinary approach to the management of breast cancer, part 2: therapeutic considerations. *Mayo Clin Proc* 2007;82(9):1131-1140.
- Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, et al. Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc* 2007;82(10):1271-1286.
- Long HJ III, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1566-1574.
- Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83(1):97-112.
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83(3):355-367.

Zalecenia dla stosowania talidomidu lub lenalidomidu w skojarzeniu z wysokimi dawkami deksametazonu, dokso-rubicyny, doksorubicyny liposomalnej lub erytropoetyny

Profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (ekwiwalent enoksaparyny, 40 mg/24h podskórnie) lub pełnej dawki warfaryny do wartości INR w przedziale 2 do 3.

Poziom dowodów: V

Klasa zaleceń: D

Oświadczenie

Autorzy otrzymali granty CA90628, CA125614, CA062242, CA107476, CA150831, CA-93842, CA83724, CA100080, CA100634, CA129966, i CA100707 przyznane przez National Cancer Institute. Dr Kumar otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firm Celgene, Novartis, Millennium Pharmaceuticals, Bayer, Genzyme i Merck. Dr Mikhail otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firm Celgene, Genentech i Genzyme. Dr Dispenzieri, dr Roy, dr Stewart, dr Zeldenrust i dr Rajkumar otrzymują fundusze na prowadzenie badań z firmy Celgene. Dr Fonseca otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firmy Pfizer. Dr Gertz otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firm Millennium Pharmaceuticals i Novartis. Dr Greipp otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firm Celgene i Novartis i zasiada w radzie naukowej firmy Amgen. Dr Hayman otrzymuje fundusze na prowadzenie badań z firmy Genentech. Dr Kyle zasiada w Data Monitoring Committee firm Johnson & Johnson i Celgene. Dr Lacy otrzymuje fundusze na prowadzenie badań od firm Pfizer i Millennium Pharmaceuticals. Dr Reeder otrzymuje fundusze na prowadzenie badań od firm Celgene i Novartis. Dr Witzig otrzymuje fundusze na prowadzenie badań od firm Celgene, Biogen-IDEC i Novartis.

Adres do korespondencji: Shaji K. Kumar, Division of Hematology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: kumar.shaji@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584-594.
- Sekuler A, Haluska P Jr, Miller AJ, et al; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc* 2008;83(7):825-846.
- Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006;107(3):904-906.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564-569.
- Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1468-1473.
- Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007;82(12):1474-1479.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980;302(24):1347-1349.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al; Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(25):2582-2590.
- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al; Myeloma Group of Western Sweden. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I – a randomized study. *Eur J Haematol* 1993;50(2):95-102.
- Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al; Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000;82(7):1254-1260.
- Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):114-122.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749-757.
- Fonseca R, Stewart AK. Targeted therapeutics for multiple myeloma: the arrival of a risk-stratified approach. *Mol Cancer Ther* 2007;6(3):802-810.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergruppa Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109(8):3489-3495.

33. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(4):625-635.
34. Fonseca R, Oken MM, Harrington D, et al. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia* 2001;15(6):981-986.
35. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (13) in multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer Res* 2002;62(3):715-720.
36. Fonseca R, Coignet LJ, Dewald GW. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13(6):1169-1180, viii.
37. Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1610-1617.
38. Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, et al. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;118(4):1041-1047.
39. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillemin G, et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001;97(6):1566-1571.
40. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995;86(11):4250-4256.
41. Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000;18(4):804-812.
42. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101(11):4569-4575.
43. Smađja NV, Bastard C, Brigaudeau C, et al; Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001;98(7):2229-2238.
44. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-3420.
45. Durie BG, Salmon SE, Moon TE. Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 1980;55(3):364-372.
46. Drach J, Schuster J, Nowotny H, et al. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 1995;55(17):3854-3859.
47. Pérez-Simón JA, García-Sanz R, Tabernero MD, et al. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: A FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 1998;91(9):3366-3371.
48. García-Sanz R, Orfão A, González M, et al. Prognostic implications of DNA aneuploidy in 156 untreated multiple myeloma patients. Castelano-Leonés (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol* 1995;90(1):106-112.
49. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia* 2003;17(2):427-436.
50. Wuillemé S, Robillard N, Lodé L, et al; Intergroupe Francophone de Myélome. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19(2):275-278.
51. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6333-6338.
52. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000;95(12):4008-4010.
53. Chng WJ, Santana-Dávila R, Van Wier SA, et al. Prognostic factors for hyperdiploid-multiple myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia* 2006;20(5):807-813.
54. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998;92(3):802-809.
55. Avet-Loiseau H, Li JY, Godon C, et al. p53 deletion is not a frequent event in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;106(3):717-719.
56. Chang H, Qi C, Yi QL, et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005;105(1):358-360.
57. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and β_2 -microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81(12):3382-3387.
58. Witzig TE, Timm M, Larson D, et al. Measurement of apoptosis and proliferation of bone marrow plasma cells in patients with plasma cell proliferative disorders. *Br J Haematol* 1999;104(1):131-137.
59. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1142-1145.
60. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992;80(4):887-890.
61. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):485-490.
62. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med*. 1984;310(21):1353-1356.
63. Rajkumar SV, Rosiñol 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(13):2171-2177.
64. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. 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(3):431-436.
65. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al; Writing Committee of the Bologna 2002 Study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristinedoxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106(1):35-39.
66. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, et al; Dutch-Belgian HOVON and German GMMG. 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(1):124-127.
67. Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, et al. Thalidomide combinations improve response rates: results from the MRC IX Study [abstract 1051a]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110(11,pt 1):3593.
68. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 [abstract 77]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110(11):77.
69. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:74.
70. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BIRD (Biaxin [clarithromycin]/ Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008;111(3):1101-1109.
71. Kumar S, Hayman S, Buadi F, et al. Phase II trial of lenalidomide (RevlimidTM) with cyclophosphamide and dexamethasone (RcD) for newly diagnosed myeloma. [abstract 91]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:91.
72. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial [abstract 450]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110(11):450.
73. Jakubowiak AJ, Friedman J, Kendall T, et al. A phase II study of combination of bortezomib, liposomal doxorubicin, and dexamethasone (VDD) as first line therapy for multiple myeloma [abstract 17504]. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2006;24(pt 1):18S.
74. Kroppf M, Liebisch P, Knop S, et al; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, DSMM. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol* 2009;88(11):1125-1130.
75. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337-1341.
76. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (Velcade^R)-thalidomide- dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract 73]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:30a.
77. Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of a phase I/II study. [abstract 92]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:92.
78. Kumar S, Flinn IW, Noga SJ, et al. Safety and efficacy of novel combination therapy with bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: initial results from the phase I/II multi-center EVOLUTION study. [abstract 93]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:93.
79. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129(6):776-783.
80. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4452-4458.
81. Barlogie B, Anaisse E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007;138(2):176-185.
82. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol* 2008;141(4):512-516.

83. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050-4053.
84. Lacy MQ, Gertz MA, 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(10):1179-1184.
85. Wang M, Giralt S, Delasalle K, et al. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology* 2007;12(3):235-239.
86. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007;21(1):151-157.
87. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906-917.
88. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood* 2009;114(3):518-521.
89. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; Intergroupe Français du Myélome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335(2):91-97.
90. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-1883.
91. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1131-1138.
92. Fermand JP, Ravaud 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(9):3131-3136.
93. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Auto-greffe. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9227-9233.
94. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006;24(6):929-936.
95. Blad#é J, Rosiñol L, Sureda A, et al; Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005;106(12):3755-3759.
96. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004;104(10):3052-3057.
97. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:74.
98. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al; International Myeloma Working Group (IMWG). Mobilization in myeloma revisited: IMWG condentensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114(9):1729-1735.
99. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia* 2007;21(6):1294-1299.
100. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21(9):2035-2042.
101. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(6):718-723.
102. Mark T, Stern J, Furst JR, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(7):795-798.
103. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al; InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med* 2004;350(25):2628]. *N Engl J Med* 2003;349(26):2495-2502.
104. 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):2434-2441.
105. Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: final analysis of the HOVON 24 Trial [abstract 2545]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106:2545.
106. Fermand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM) [abstract P10.2.2]. *Hematol J*. 2003;4(suppl 1):S59.
107. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996;88(12):4711-4718.
108. 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(9):3474-3480.
109. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(11):1110-1120.
110. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112(8):3115-3121.
111. Haessler J, Shaughnessy JD Jr, Zhan F, et al. Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified by gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2007;13(23):7073-7079.
112. Pineda-Roman M, Bolejack V, Arzuomanian V, et al. Complete response in myeloma extends survival without, but not with history of prior monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering disease. *Br J Haematol* 2007;136(3):393-399.
113. Zhan F, Barlogie B, Arzuomanian V, et al. Gene-expression signature of benign monoclonal gammopathy evident in multiple myeloma is linked to good prognosis. *Blood* 2007;109(4):1692-1700.
114. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998;102(2):495-502.
115. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108(10):3289-3294.
116. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1788-1793.
117. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival: results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation [abstract 656]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:656.
118. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) Vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). [abstract 635]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:653.
119. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3832-3842.
120. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-831.
121. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Randomized clinical trial comparing melphalan-prednisone (MP), MP-thalidomide (MP-THAL) and high-dose therapy using melphalan 100 MG/M₂ (MEL100) for newly diagnosed myeloma patients aged 65-75 years: interim analysis of the IFM 99-06 trial on 350 patients [abstract 206]. *Blood* 2004;104:63a
122. 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(22):3664-3670.
123. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al; InterGroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209-1218.
124. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo controlled randomised phase 3 trial [abstract 78]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:78.
125. Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y, et al. Melphalan + prednisone versus melphalan + prednisone + thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 Study. [abstract 649]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:649.
126. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113(15):3435-3442.
127. Mateos MV, Hernández JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*. 2008;93(4):560-565.
128. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. A prospective, randomized, phase III study of bor-

tezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients. [abstract 652]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:652.

129. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide Treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEM/Italian Multiple Myeloma Network. J Clin Oncol 2007;25(28):4459-4465.
130. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. Br J Haematol. 2004;126(5):715-721.

131. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2005;80(12):1568-1574.
132. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma [letter]. N Engl J Med 2006;354(19):2079-2080.
133. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma [letter]. N Engl J Med. 2006;354(19):2079-2080.
134. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-423.



Komentarz:
prof. dr hab. med. Andrzej Włodzimierz Hellmann
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Nowością i wyróżnikiem proponowanych w artykule standardów leczenia jest indywidualizacja terapii, która polega na dostosowaniu strategii terapeutycznej do ryzyka progresji choroby. Ocena ryzyka powinna się opierać przede wszystkim na wprowadzonych w ostatnich latach badaniach genetycznych. Chodzi tu głównie o wykrycie delecji chromosomu 17 i 13 czy translokacji t(4:14) lub t(14:16), co jest możliwe przy zastosowaniu techniki FISH. Chociaż hematolodzy polscy coraz częściej korzystają z tych badań, to koszty i dostępność badania FISH uniemożliwiają jego powszechne stosowanie. W codziennej praktyce zdani jesteśmy przede wszystkim na biochemiczne badania laboratoryjne, które umożliwiają stosowanie klasyfikacji wg Duriego-Salmona oraz Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (ISS – International Staging System). Autorzy artykułu proponują, by leczenie pierwszego rzutu opierało się na bortezomibie i lenalidomidzie, zarówno u osób z grupy standardowego, jak i wysokiego ryzyka. W naszych realiach w leczeniu pierwszego rzutu stosuje się schemat CDT (cyklofosfamid, talidomid i deksametazon) w przypadku pacjentów, u których planuje się autotransplantację, lub schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) u chorych powyżej 65.-70. r.ż., u których nie planuje się autotransplantacji. Byłoby dobrze, aby u chorych z wysokim ryzykiem progresji istniała możliwość stosowania bortezomibu w leczeniu pierwszego rzutu. Obecnie jednak takiej możliwości w naszym kraju nie mamy. Jako terapię konsolidacyjną autorzy zalecają autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych po wysoko dawkowanej chemioterapii. Taką procedurę rozważamy u pacjentów w wieku do 70. r.ż., u których osiągnięto przynajmniej częściową remisję i przeprowadzono skuteczną mobilizację komórek hematopoetycznych (CD 34+). W naszych warunkach coraz

częściej standardem staje się leczenie podtrzymujące talidomidem po autotransplantacji. Bortezomib i lenalidomid przewidziane są u nas natomiast w leczeniu opornych na leczenie i nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego, a więc w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu. O tym najtrudniejszym etapie terapii w artykule jednak nie wspomniano.

Przedstawiona praca opublikowana w Mayo Clinic Proceedings pochodzi od autorów z oddziałów hematologicznych zgrupowanych w Mayo Clinic Health System. Mayo Clinic jest organizacją „non profit”, specjalizującą się w terapii chorób trudnych do wyleczenia oraz we wprowadzaniu terapii innowacyjnych. Od wielu lat zajmuje jedno z pierwszych miejsc w rankingu 4861 szpitali w USA. Piszę o tym, aby czytelnik zdawał sobie sprawę, że przedstawione wytyczne proponują najlepsze z punktu widzenia pacjenta dostępne opcje terapeutyczne, nie uwzględniając aspektów organizacyjnych czy ekonomicznych. Dlatego też różnią się one od wytycznych publikowanych przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN), które stanowią wytyczne dla lekarzy amerykańskich i opierają się także na ocenie zasadności ekonomicznej. Należy też pamiętać, że wszelkie wytyczne stanowią tylko jeden z czynników, na których opiera się decyzje kliniczne. W Polsce kierujemy się zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej, będącej organem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, opublikowanymi w roku 2009.¹ Chciałbym podkreślić, że dla właściwej interpretacji przedstawionych zaleceń bardzo istotną kwestią jest zwrócenie uwagi na poziom dowodów (punktowany od I do V) oraz stopień rekomendacji (od A do D). Należy przypomnieć, że żadna z przedstawionych w artykule rekomendacji nie posiada klasy I, najczęściej są to rekomendacje o poziomie dowodów II-III. Jeżeli chodzi o stopień wiarygodności danych, to najczęściej są one oznaczone literą B, co wskazuje, że oparte są na danych pochodzących bądź z jednego badania z randomizacją, bądź z badań bez randomizacji. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że przedstawione przez Mayo Clinic systemy wartościowania proponowanych rekomendacji odbiegają nieco od powszechnie stosowanych systemów klasyfikacji zaleceń (od I do III) i przedstawiania wiarygodności danych (od A do C).²

Piśmiennictwo:

1. Dmoszyńska A. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy. Acta Haematol 2009;40:753-782.
2. Jaesche R, Gajewski P, Brożek J, Mrukowicz J. Wytyczne praktyki Klinicznej. w: Choroby Wewnętrzne. pod red. prof. A. Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, t. II: 2345- 2348.