



POSTĘPY W MEDYCYNIE

Szpiczak mnogi

Antonio Palumbo, MD, Kenneth Anderson, MD

N Engl J Med 2011, 364: 1046-1060.

Dr Palumbo,
Myeloma Unit,
Division of Hematology,
University of Turin,
AOU S. Giovanni Battista,
Turyn, Włochy.

Dr Anderson,
Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Division of Hematologic Neoplasia,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Dr Palumbo, Myeloma Unit,
Division of Hematology,
University of Turin,
Via Genova 3, 10126 Turin, Italy;
e-mail: appalumbo@yahoo.com.

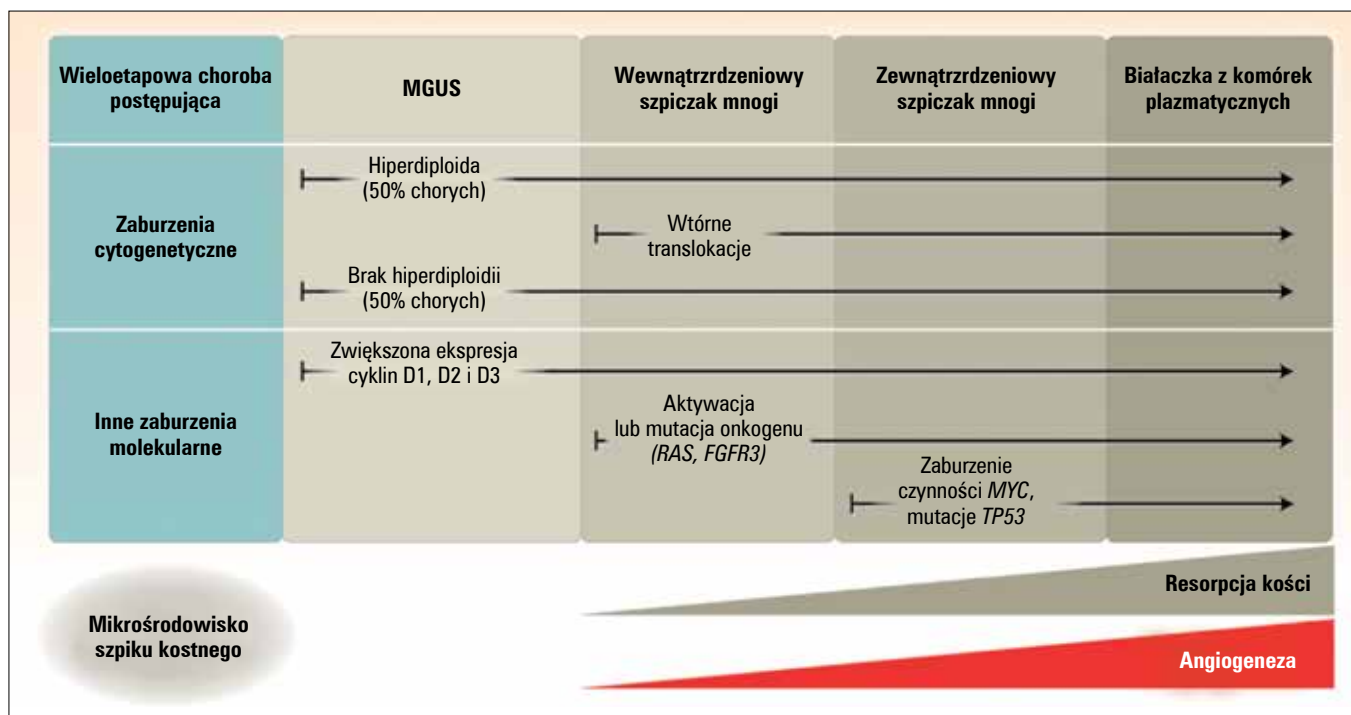
Szpiczak mnogi jest nowotworem złośliwym z komórek plazmatycznych, który charakteryzuje się rozplemem klonów zmienionych nowotworowo komórek w mikrośrodowisku szpiku kostnego, obecnością białka monoklonalnego we krwi lub moczu oraz zaburzeniami czynności narządów.¹ Szpiczak stanowi około 1% nowotworów złośliwych i 13% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. W krajach zachodnich roczna skorygowana statystycznie względem wieku częstość zachorowań wynosi 5,6 na 100 000 osób.² Mediana wieku w chwili ustalenia rozpoznania wynosi około 70 lat, przy czym 37% chorych ma mniej niż 65 lat, 26% jest w wieku 65-74 lat, a 37% ma co najmniej 75 lat.^{2,3} Wprowadzenie w ostatnich latach autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych oraz takich leków, jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, zmieniło postępowanie wobec chorych na szpiczaka i wydłużyło ich przeżycie całkowite.³⁻⁵ Wśród chorych, u których nowotwór ten rozpoznano przed ukończeniem 60 lat, odsetek 10-letniego przeżycia wynosi około 30%.⁴

BIOLOGIA SZPICZAKA MNOGIEGO

Szpiczak jest następstwem wyjściowo bezobjawowego, przednowotworowego rozplemu monoklonalnych komórek plazmatycznych wywodzących się z opuszczających centra zarodkowe limfocytów B. Wieloetapowe zmiany molekularne i mikrośrodowiskowe prowadzą do transformacji tych komórek w złośliwe komórki nowotworowe. Uważa się, że szpiczak rozwija się najczęściej z monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu klinicznym (monoclonal gammopathy of undetermined clinical significance, MGUS), ulegającej następnie progresji do szpiczaka w postaci utajonej i ostatecznie do szpiczaka objawowego (ryc. 1).⁶ Główną rolę w patogenezie szpiczaka odgrywają liczne zaburzenia molekularne występujące w zmienionych nowotworowo komórkach plazmatycznych.⁷

Pierwsze wczesne translokacje chromosomalne występują w regionie chromosomu 14, zawierającym geny zaangażowane w zmianę klasy immunoglobulin (q32.33), najczęściej przenoszonym w okolicę genu *MAF* (t[14;16](q32.33;23)) i *MMSET* na chromosomie 4p16.3. Proces ten zaburza ekspresję dwóch przylegających genów, *MMSET* we wszystkich przypadkach oraz *FGFR3* w 30% przypadków.^{6,8} Późniejsze translokacje drugorzędowe i mutacje genów, które powodują progresję choroby, polegają na złożonych zaburzeniach kariotypu w *MYC*, aktywacji *NRAS* i *KRAS*, mutacji *FGFR3* i *TP53* oraz inaktywacji inhibitorów kinazy zależnej od cyklin *CDKN2A* i *CDKN2C*.^{6,8} Inne zaburzenia molekularne to deregulacja procesów epigenetycznych, takich jak zmiany ekspresji mikroRNA i modyfikacja genów przez metylację.⁹ Ocena profilu ekspresji genów pozwala na sklasyfikowanie wielu przypadków szpiczaka w różne podgrupy w zależności od występujących zaburzeń molekularnych.¹⁰ (Pełne nazwy genów wykorzystane w tekście zamieszczono w słowniczku

RYCINA 1



Wieloetapowa patogeneza szpiczaka mnogiego.

Wczesne zaburzenia chromosomalne (translokacje w rejonach kodujących ciężkie łańcuchy immunoglobulinowe lub trisomie) są wspólną cechą charakterystyczną komórek plazmatycznych w szpiczaku mnogim i monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu klinicznym (monoclonal gammopathy of undetermined clinical significance, MGUS). Wtórne translokacje dotyczące genów *MYC* (8q24), *MAFB* (20q12) i *IRF4* (6p25) są często spotykane w szpiczaku mnogim, ale względnie rzadko występują w MGUS. Tylko w szpiczaku mnogim wykrywa się mutacje w genach *RAS* lub zaburzenia ekspresji *FGFR3* i *MYC*, delecje w regionie p18 lub utratę ekspresji bądź mutacje w genie *TP53*. Zaburzenia te odgrywają kluczową rolę w określaniu progresji nowotworu i oporności na leki. W komórkach plazmatycznych chorych na MGUS stwierdzono również zmiany w ekspresji genów, zwłaszcza wzrost ekspresji genów kodujących czynniki transkrypcji, które nie występują u chorych na szpiczaka mnogiego. Obok zmian molekularnych w komórkach plazmatycznych cechami charakterystycznymi progresji choroby są zaburzenia oddziaływań między tymi komórkami a szpikiem kostnym oraz nieprawidłowa angiogeneza.

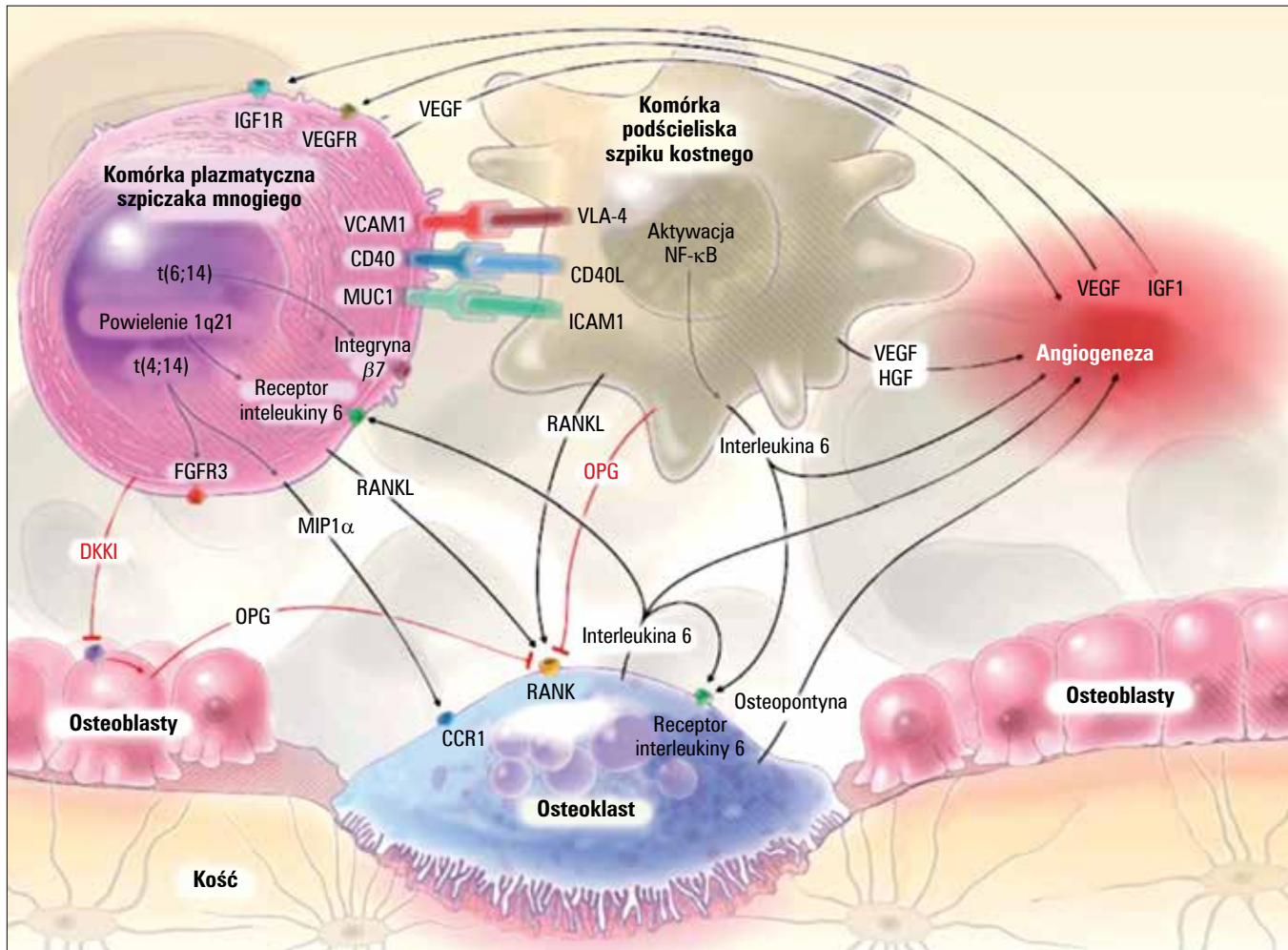
załącznika dostępnego wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.)

Zaburzenia molekularne zmieniają ekspresję cząsteczek przylegania na komórkach szpiczaka, modulują też odpowiedzi na obecne w mikrośrodowisku czynniki wzrostu (ryc. 2). Oddziaływania między komórkami szpiczaka a komórkami szpiku kostnego lub białkami macierzy zewnątrzkomórkowej, w których pośredniczą receptory powierzchniowe komórek (np. integryny, kadheryny, selektyny i cząsteczki przylegania komórkowego), przyspieszają progresję nowotworu, wydłużają przeżycie jego komórek i pobudzają migrację oraz oporność na leki. Przyleganie komórek szpiczaka do komórek układu krwiotwórczego i komórek podścieliska zapoczątkowuje wydzielanie cytokin i czynników wzrostu, w tym interleukiny 6, czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, białek należących do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów, transformującego czyn-

nika wzrostu $\beta 1$ oraz interleukiny 10. Wymienione cytokiny i czynniki wzrostu są wytwarzane i uwalniane przez komórki w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórki szpiczaka, i podlegają regulacji przez pętlę autokrynną i parakrynną.¹¹

Przyleganie komórek szpiczaka do białek macierzy zewnątrzkomórkowej (np. kolagenu, fibronektyny, lamininy i witronektyny) uruchamia nasiloną syntezę białek-regulatorów cyklu komórkowego oraz białek antyapoptotycznych.¹² Zmiany w tkance kostnej są wywołane zaburzeniem równowagi w czynności osteoblastów i osteoklastów. Zahamowanie szlaku Wnt hamuje osteoblasty, podczas gdy powielenie sygnałów przekazywanych przez szlak RANK i działanie zapalnego białka 1 α makrofagów (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1 α) aktywuje osteoklasty.¹³ Indukcja proangiogennych cząsteczek (np. VEGF) zwiększa gęstość sieci naczyń włosowatych w szpiku kostnym i odpowiada za zaburzoną strukturę naczyń ognisk szpiczaka.¹²

RYCINA 2



Oddziaływania między komórkami plazmatycznymi a szpikiem kostnym w szpiczaku mnogim.

W oddziaływaniach między komórkami plazmatycznymi a komórkami podścieliska w procesie przylegania pośredniczą cząsteczki przylegania komórkowego, takie jak cząsteczka 1 przylegania komórek do ścian naczyń (vascular-cell adhesion molecule 1, VCAM1) oraz integryna alfa 4 (VLA-4). Takie oddziaływanie zwiększa wytwarzanie czynników wzrostu, w tym interleukiny 6 oraz czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), który stymuluje zarówno komórki plazmatyczne, jak i angiogenezę. Zwiększona aktywność osteoklastów jest wynikiem zaburzenia równowagi między aktywatorem receptora jądrowego czynnika κ B (receptor activator of nuclear factor κ B, RANK) a osteoprotegeryną (OPG) w wyniku nasilonej produkcji ligandu RANK (RANKL) i ograniczenia produkcji OPG. Aktywność osteoblastów jest również ograniczana wytwarzaniem homologu 1 dickkopfu (DKK1) przez komórki plazmatyczne. Co więcej, komórki te mogą hamować kluczowy czynnik transkrypcji dla osteoblastów, związany z czynnikiem transkrypcji RUNX2 (tzw. runk-related), ograniczając różnicowanie z prekursorów do dojrzałych osteoblastów. Przyleganie komórek plazmatycznych do komórek podścieliska nasila wytwarzanie wielu cytokin o aktywności angiogennej, zwłaszcza interleukiny 6 i VEGF. Osteoklasty aktywowane przez komórki podścieliska mogą też podtrzymywać angiogenezę, wydzielając osteopontynę. Zaburzenia chromosomalne przyczyniają się do nadmiernego wytwarzania receptorów na powierzchni komórek szpiczaka. Powielenie regionu 1q21 zwiększa liczbę receptorów interleukiny 6, przez co zapoczątkowuje wzrostu stymulowany przez interleukinę 6. CCR1 – receptor 1 chemokiny, CD40L (lub CD40LG) – ligand CD40, FGFR3 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów, HGF – czynnik wzrostu hepatocytów, ICAM1 – cząsteczka przylegania komórkowego 1, IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1, MIP1 α – zapalne białko 1 α makrofagów, MUC1 – mucyna 1 związana z powierzchnią komórki, NF- κ B – czynnik jądrowy κ B.

Przeciwnowotworowe działanie inhibitorów proteasomu i leków modulujących aktywność składowych układu odpornościowego wynika z ich zdolności do zakłócenia wielu szlaków przekazywania sygnałów sprzy-

jających progresji, rozplemowi i przeżyciu komórek szpiczaka. Zahamowanie proteasomu stymuluje liczne szlaki promujące apoptozę, w tym indukcję odpowiedzi siateczki śródplazmatycznej na stres, a za pośrednictwem

hamowania szlaku jądrowego czynnika κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) ogranicza ekspresję czynników angiogennych, działanie cytokinowych szlaków przekazywania sygnałów oraz przyleganie komórek w mikrośrodowisku.¹⁴ Leki modulujące działanie układu odpornościowego pobudzają apoptozę i hamują angiogenezę, przyleganie oraz szlaki zależne od cytokin. Stymulują także i wzmacniają odpowiedź immunologiczną na komórki szpiczaka przez limfocyty T i komórki NK gospodarza.¹⁵

OBRAZ KLINICZNY, ROZPOZNAWANIE I OKREŚLANIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na występowaniu co najmniej 10% klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i białka monoklonalnego w surowicy lub moczu. U chorych na prawdziwego niewydzielającego szpiczaka rozpoznanie ustala się na podstawie obecności 30% monoklonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego lub patomorfologicznego potwierdzenia szpiczaka w pobranych wycinkach.¹⁶ Wyróżnia się szpiczaka bezobjawowego lub objawowego, w zależności od występowania lub braku powodowanych przezeń zaburzeń czynności narządów lub tkanek, m.in. hiperkalcemii, zaburzenia czynności nerek, niedokrwistości oraz zmian w kościach (tab. 1).¹⁶⁻¹⁸ Niedokrwistość, występująca w chwili rozpoznania u około 73% chorych, jest na ogół następstwem naciekania szpiku kostnego przez komórki szpiczaka lub upośledzenia czynności nerek.¹⁹ Zmiany kostne występują u niemal 80% chorych na nowo rozpoznany nowotwór. W jednym z badań bóle kostne zgłaszało 58% uczestników.²⁰ Upośledzenie czynności nerek stwierdza się u 20-40% chorych na nowo rozpoznany nowotwór.^{20,21} Zjawisko to jest głównie skutkiem bezpośredniego uszkodzenia kanalików nerek przez nadmiar białka, odwodnienie, hiperkalcemię i przyjmowanie leków nefrotoksycznych.²² Aktywnie przebiegająca choroba zwiększa ryzyko rozwoju zakażenia, które maleje w miarę odpowiedzi na leczenie.²³ Hiperkalcemia występuje rzadko.²⁰

W diagnostyce chorych na szpiczaka ważną rolę odgrywają: starannie zebrany wywiad, dokładne badanie przedmiotowe, wykonanie rutynowych badań laboratoryjnych (tj. pełnej morfologii krwi, analizy biochemicznej, elektroforezy białek surowicy z immunofiksacją i ilościowej oceny białka mononuklearnego) oraz badań szpiku kostnego (biopsji trepanacyjnej z aspiracją szpiku do analizy cytogenetycznej lub badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [fluorescence *in situ* hybridization, FISH]).^{18,24} Zmiany kostne powstałe w przebiegu szpiczaka wykrywa się standardowo na podstawie rentgenogramów kręgosłupa, czaszki, klatki piersiowej, miednicy, kości biodrowych i udowych. Wykonanie rezonansu magnetycznego (MR) zaleca się u chorych z prawidłowym obrazem radiologicznym

lub wówczas, gdy obraz ten sugeruje występowanie pojedynczego ogniska szpiczaka w kości. Tomografia komputerowa i MR są badaniami z wyboru w przypadku podejrzenia kompresji rdzenia kręgowego i w takiej sytuacji powinny być przeprowadzone w trybie pilnym.^{18,25}

Następnie należy określić stopień zaawansowania choroby, opierając się na International Staging System, który wyróżnia trzy grupy ryzyka na podstawie stężenia mikroglobuliny β_2 i albumin.²⁶ Stwierdzenie jakiegokolwiek zaburzeń w strukturze chromosomów podczas standardowej analizy cytogenetycznej sprawia, że rokowanie jest gorsze niż u chorych z prawidłowym kariotypem.²⁴ Wykrywane za pomocą FISH swoiste translokacje w regionie kodującym ciężkie łańcuchy immunoglobulin, takie jak t(4;14), delecja 17p13 oraz zaburzenia w chromosomie 1, pogarszają rokowanie.⁷ Analiza profilu ekspresji genów oraz zaburzenia prowadzące do zmiany liczby kopii genów wydają się obiecującymi narzędziami prognostycznymi, co wymaga jednak potwierdzenia w większych badaniach.²⁴ Za szpiczaka obciążonego dużym ryzykiem i źle rokującego uważa się przypadki, w których występuje jedna z następujących cech w każdej z wymienionych kategorii: hipodiploidia, t(4;14) lub delecja 17p13, duże stężenie mikroglobuliny β_2 lub dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz III stopień zaawansowania nowotworu według International Staging System. Cechami choroby obciążonej przeciętnym ryzykiem są: hiperdiploidia, t(11;14), prawidłowe stężenia mikroglobuliny β_2 lub dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz I stopień zaawansowania według International Staging System.

LECZENIE

Strategie

Leczenie chorych na szpiczaka objawowego (postać aktywna) należy rozpocząć natychmiast, natomiast chorzy na szpiczaka bezobjawowego (tzw. postać utajona) wymagają jedynie obserwacji klinicznej, ponieważ nie stwierdzono korzyści wynikających z wczesnego zastosowania u nich konwencjonalnej chemioterapii.^{1,28,29} Trwają badania oceniające możliwość opóźniania progresji szpiczaka bezobjawowego do postaci objawowej dzięki podaniu leków immunomodulujących. Strategia leczenia zależy od wieku chorego.³⁰ Obecne dane potwierdzają słuszość rozpoczynania leczenia indukcyjnego talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem, połączonego z przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego, u chorych w wieku poniżej 65 lat, nieobciążonych poważnymi zaburzeniami czynności serca, płuc, nerek ani wątroby.³¹ Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w połączeniu z mniej intensywnym kondycjonowaniem należy rozważyć u osób w podeszłym wieku lub

obciążonych chorobami współistniejącymi.^{32,33} U chorych w wieku powyżej 65 lat powinno być wdrożone leczenie konwencjonalne złożone z talidomidu, lenalidomidu lub bortezomibu.³³ U chorych liczących więcej niż 75 lat lub młodszych, ale obciążonych schorzeniami współistniejącymi, należy zastosować mniej intensywne schematy leczenia, stwarzające mniejsze ryzyko działań niepożądanych. Pozwala to uniknąć konieczności przerywania leczenia, co mogłoby zmniejszyć jego skuteczność. Wybór leku i jego dawkowania zależy od biologicznego wieku chorego, który może się różnić od wieku metrykalnego, a także od współistniejących obciążeń.

Strategie terapeutyczne powinny uwzględniać schematy indukcyjne pozwalające na uzyskiwanie dużego odsetka odpowiedzi całkowitych, po których stosuje się leczenie podtrzymujące. Takie postępowanie łączy maksymalną redukcję masy nowotworu z ciągłym leczeniem, co ma zasadnicze znaczenie dla opóźnienia ponownej progresji nowotworu. Uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej, a zwłaszcza odpowiedzi całkowitej, warunkuje korzystne odległe wyniki leczenia. Za odpowiedź całkowitą uznaje się niewykrywanie cech choroby w badaniach rutynowych.¹⁶⁻¹⁸ W celu zdefiniowania minimalnej choroby przetrwałej, będącej jednym z najważniejszych niezależnych czynników rokowniczych dla przeżycia, ocenia się przydatność bardziej surowych kryteriów, takich jak analiza ilościowa wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulin w surowicy,³⁴ ilościowa ocena liczby komórek szpiczaka w szpiku kostnym w wieloparametrowym cytometrze przepływowym oraz wyłonienie przetrwałych komórek nowotworu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy.³⁵⁻³⁶ Wśród chorych młodszych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą po przeszczepieniu autologicznym, obserwuje się wydłużenie czasu przeżycia bez progresji nowotworu i przeżycia całkowitego.^{37,38} Retrospektywna analiza wyników osiągniętych u 1175 chorych, otrzymujących leczenie skojarzone melfalanem, prednizonem oraz bortezomibem lub talidomidem, ujawniła, że po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 29 miesięcy, w grupie chorych z odpowiedzią całkowitą ryzyko zgonu zmniejszyło się o 75% w porównaniu do obserwowanego w grupie, w której takiej odpowiedzi nie osiągnięto.³⁹ Połączenie od dwóch do czterech kursów leczenia skojarzonego z podtrzymującym podawaniem pojedynczego leku do czasu progresji nowotworu może poprawić wyniki leczenia. Zastosowanie po przeszczepieniu autologicznym leczenia konsolidującego schematami opartymi na bortezomibie lub lenalidomidzie znamiennie zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedzi całkowitej.^{32,36} Leczenie podtrzymujące talidomidem, którego przydatność jest ograniczona przez występowanie neuropatii obwodowej,⁴⁰⁻⁴⁴ lub dostępnym ostatnio nowszym lenalidomidem wydłużyło przeżycie bez progresji nowotworu wśród chorych zarówno młodszych, jak i starszych.⁴⁵⁻⁴⁷

Najnowsze trendy terapeutyczne sprzyjają dostosowaniu leczenia do poszczególnych chorych w zależności od występujących u nich czynników ryzyka. Chociaż nie oceniano prospektywnie słuszności wykorzystywania takich strategii, niektórzy zalecają jednak stosowanie schematów zawierających bortezomib u chorych obciążonych dużym ryzykiem, zaś programów z użyciem lenalidomidu lub talidomidu u chorych obciążonych ryzykiem standardowym.^{27,48,49} Zalecenia te oparto na dowodach świadczących, że wśród chorych z t(4;14) otrzymujących lenalidomid i deksametazon przeżycie całkowite było krótsze niż wśród chorych, u których nie stwierdzono t(4;14).⁵⁰ Natomiast leczenie indukcyjne bortezomibem wydłużało przeżycie chorych z t(4;14), ale nie wpływało na przeżycie chorych z delecją 17p13.⁵¹

Leczenie indukcyjne chorych przed przeszczepieniem autologicznym

Szczegółowy opis strategii leczenia indukcyjnego⁵²⁻⁷⁶ przedstawiono w tabeli 2 oraz w tabeli 1 w załączniku. Przegląd stosowanych metod leczenia obrazuje rycina 3. Włączenie talidomidu, lenalidomidu lub bortezomibu do schematów terapeutycznych zwiększyło odsetki odpowiedzi całkowitych. Zaleca się podawanie od trzech do sześciu kursów leczenia indukcyjnego.³¹ Skojarzenie deksametazonu z talidomidem,⁵² bortezomibem⁵³ lub lenalidomidem⁵⁴ intensywnie wykorzystywano w leczeniu indukcyjnym poprzedzającym autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Takie postępowanie przyczyniło się do uzyskania niemal całkowitych odpowiedzi odpowiednio u 8, 15 i 16% chorych. Nieco później wprowadzono schematy łączące trzy leki, tj. bortezomib i deksametazon z dokсорubicyną,⁵⁵ cyklofosfamidem,⁵⁶ talidomidem⁵⁷ lub lenalidomidem. Odsetki niemal całkowitych odpowiedzi wyniosły wówczas odpowiednio 7, 39, 32 i 57%. W randomizowanym badaniu skojarzone leczenie bortezomibem, talidomidem i deksametazonem okazało się skuteczniejsze niż leczenie talidomidem i deksametazonem, pozwoliło bowiem na uzyskanie większych odsetków odpowiedzi i przeżycia bez progresji nowotworu.⁵⁷ Dawka deksametazonu w takich schematach bywa różna, a chociaż programy zawierające większą dawkę zwiększają częstość odpowiedzi i szybkość jej uzyskiwania, przeżycie nie ulega poprawie z uwagi na znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.⁵⁴ Duże dawki deksametazonu (480 mg na miesiąc) można stosować jedynie u chorych z zagrażającą życiu hiperkalcemią, kompresją rdzenia kręgowego, rozpoczynającą się niewydolnością nerek. U pozostałych należy stosować mniejsze dawki (160 mg na miesiąc).^{31,54}

Tak zwane programy pełnej terapii, polegające na wykorzystaniu w leczeniu indukcyjnym wszystkich dostępnych leków, a następnie podaniu dwóch kursów chemioterapii wysokodawkowej (melfalan w dawce

200 mg/m²) i ponownej infuzji autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej (przeszczepienie tandemowe), pozwoliły na zwiększenie odsetka 4-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń do 78%.⁵⁹ Wyników tych nie potwierdzono jednak w badaniach randomizowanych. Nadal nie wyjaśniono, czy przeszczepienie tandemowe jest korzystniejsze od pojedynczego.^{60,61} U większości chorych właściwsze wydaje się zastosowanie przeszczepienia pojedynczego, ponieważ – w połączeniu z poprzedzającym leczeniem indukcyjnym talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem – pozwala na uzyskanie dużego odsetka odpowiedzi, który można jeszcze poprawić dzięki podaniu po przeszczepieniu leczenia konsolidującego lub podtrzymującego.³¹ U chorych w wieku 65-70 lat, a także u młodszych obciążonych chorobami współistniejącymi, można zastosować pośrednie dawki melfalanu (100-140 mg/m² powierzchni ciała), a następnie przeszczepienie autologiczne.^{32,33}

Przeżycie całkowite jest zbliżone niezależnie od tego, czy przeszczepienie przeprowadzono w ramach pierwszej linii leczenia po ustaleniu rozpoznania szpiczaka, czy po stwierdzeniu nawrotu nowotworu. Wiadomo jednak, że wczesne przeszczepienie znamienne wydłuża przeżycie bez progresji nowotworu, a także przeżycie bez objawów oraz konieczności wznowienia leczenia, które może powodować działania niepożądane.⁶² Trwa prospektywne badanie kliniczne oceniające wpływ odroczonego przeszczepienia po leczeniu indukcyjnym talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem.⁶³

Przeszczepienia alogeniczne nie powinny być rutynowo przeprowadzane poza badaniami klinicznymi, są bowiem obciążone dużym ryzykiem zależnym od leczenia zgonów oraz powikłań. W wybranej grupie chorych skutkują jednak uzyskaniem długotrwałej remisji. Wyniki badań porównujących przeszczepienia alogeniczne z autologicznymi są sprzeczne. Wśród chorych obciążonych dużym ryzykiem nie obserwowano znamienych różnic.⁶⁴ W grupie 162 chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka opisano poprawę przeżycia bez zdarzeń i przeżycia całkowitego po przeszczepieniu autologiczno-alogenicznym (tj. przeszczepieniu tandemowym, polegającym na przeszczepieniu autologicznym, a następnie przeszczepieniu alogenicznym materiału uzyskanego od rodzeństwa po stwierdzeniu zgodności HLA, jeśli był on dostępny) w porównaniu z obserwowanymi po dwukrotnym przeszczepieniu autologicznym, jeśli odpowiedni materiał pochodzący od rodzeństwa nie był dostępny.⁶⁵

Leczenie indukcyjne chorych z przeciwwskazaniami do przeszczepienia

Metaanaliza 6 randomizowanych badań, do których włączono 1685 chorych, porównujących wyniki leczenia melfalanem i prednizonem w połączeniu lub bez

TABELA 1

Kryteria diagnostyczne, diagnostyka i określanie stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego

Kryteria diagnostyczne

Rozpoznanie szpiczaka

- Co najmniej 10% klonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego
- Białko monoklonalne w surowicy lub moczu
- Związane ze szpiczakiem zaburzenia czynności narządów (kryteria CRAB)
 - Hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy > 11,5 mg/dl [2,88 mmol/l])
 - Niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl [177 μmol/l])
 - Niedokrwistość (hemoglobina < 10 g/dl lub > 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy)
- Choroba kości (zmiany lityczne, ciężka osteopenia lub złamania patologiczne)

Diagnostyka

Rozpoznanie

- Wywiad i badanie przedmiotowe
- Badania rutynowe: pełna morfologia krwi, analiza biochemiczna z oceną stężenia wapnia i kreatyniny, elektroforeza białek surowicy i moczu z immunofiksacją, ilościowa analiza stężenia białka monoklonalnego w surowicy i moczu, oznaczanie wolnych łańcuchów lekkich
- Ocena szpiku kostnego: biopsja trepanacyjna z pobraniem komórek szpiku kostnego do oceny cech morfologicznych, analiza cytogenetyczna i analiza zaburzeń chromosomalnych metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*
- Badania obrazowe: ocena kości, rezonans magnetyczny, jeśli ocena radiologiczna nie wykazała zmian

Rokowanie

- Badania rutynowe: oznaczanie stężeń albumin, mikroglobuliny β₂, dehydrogenazy mleczanowej w surowicy

Ocena stopnia zaawansowania nowotworu

International Staging System

- Stopień I: stężenie mikroglobuliny β₂ w surowicy < 3,5 mg/l, albumin w surowicy ≥ 3,5 g/dl
- Stopień II: stężenie mikroglobuliny β₂ w surowicy < 3,5 mg/l i albumin w surowicy < 3,5 g/dl lub stężenie mikroglobuliny β₂ w surowicy od 3,5 do < 5,5 mg/l niezależnie od stężenia albumin w surowicy
- Stopień III: stężenie mikroglobuliny β₂ w surowicy ≥ 5,5 mg/l

Zaburzenia chromosomalne

- Duże ryzyko: obecność t(4;14) lub delecja 17p13 wykryte metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*
- Ryzyko standardowe: obecność t(11;14) wykryta metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*

talidomidu⁶⁶⁻⁷¹ wykazała, że dodanie talidomidu wydłużyło medianę czasu przeżycia bez progresji nowotworu o 5,4 miesiąca oraz medianę czasu przeżycia całkowitego o 6,6 miesiąca.⁷² Podczas dużego randomizowanego badania skojarzone leczenie melfalanem, prednizonem i bortezomibem znamienne zwiększyło odsetek odpowiedzi całkowitych, wydłużyło czas do pojawienia się progresji nowotworu, a także poprawiło wskaźniki przeżycia całkowitego w porównaniu z obserwowanymi po leczeniu wyłącznie melfalanem i prednizonem.^{73,74} Skojarzone leczenie melfalanem i prednizonem, połączone z talido-

TABELA 2

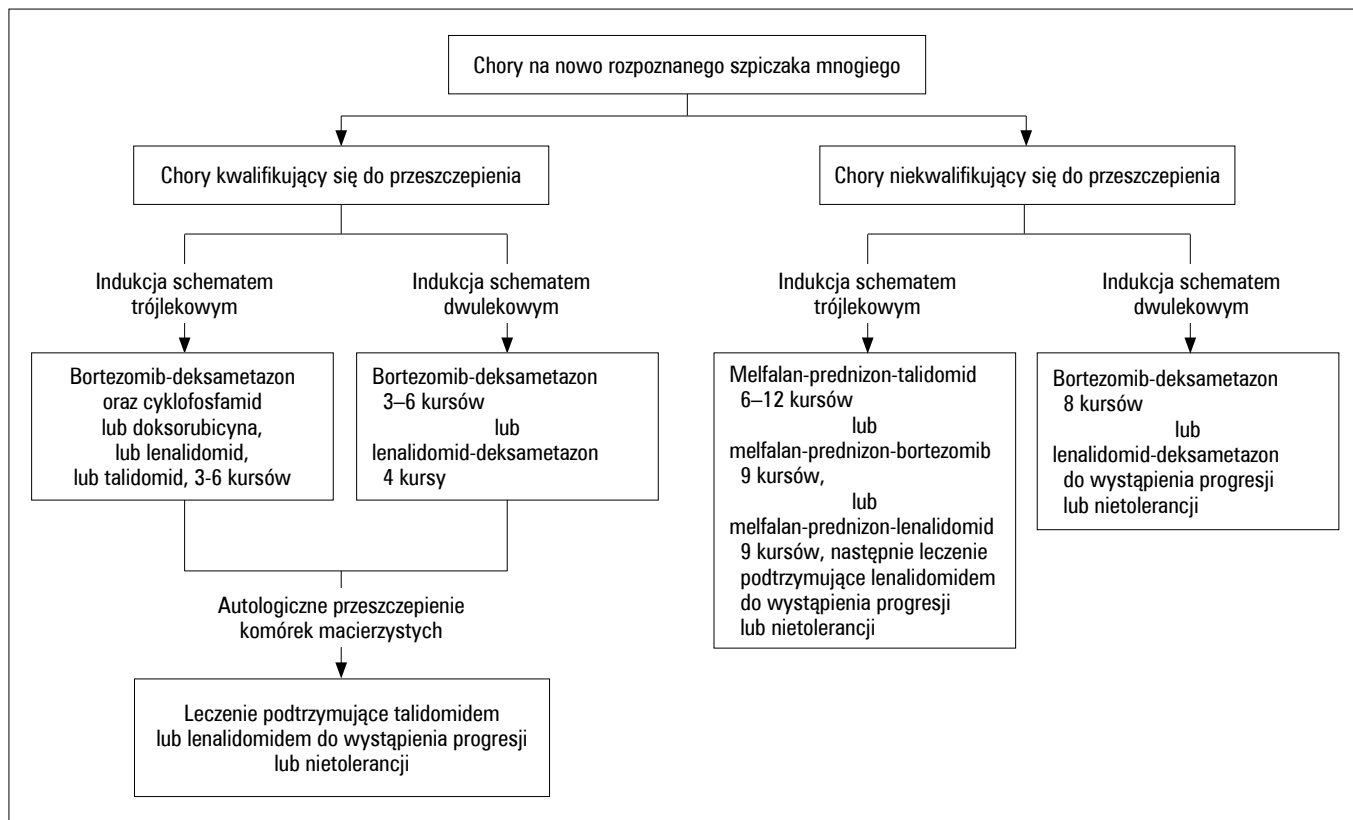
Powszechnie stosowane schematy leczenia chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego

Schemat	Dawkowanie	Odsetek odpowiedzi całkowitych po indukcji	Przeżycie bez progresji	Przeżycie całkowite	Poważne działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych
Bortezomib- -deksametazon	Bortezomib: 1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11 co 3 tygodnie, łącznie 4-8 kursów, deksametazon: 40 mg/24 h doustnie w dniach 1-4 i 9-12 co 3 tygodnie, łącznie 4-8 kursów ⁵³	21*	Mediana 36 miesięcy	Po 3 latach 81%	Zakażenie (10%)
Bortezomib- -deksametazon- -cyklofosfamid	Bortezomib: 1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11 co 4 tygodnie, łącznie 4-12 kursów, deksametazon: 40 mg/24 h doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 lub w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 co 4 tygodnie, łącznie 4-12 kursów, cyklofosfamid: 300 mg/m ² doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie, łącznie 4-12 kursów ⁵⁶	46*	Nie podano	Nie podano	Małopłytkowość (25%), neutropenia (13%), niedokrwistość (12%), hiperglikemia (13%)
Bortezomib- -deksametazon- -lenalidomid	Bortezomib: 1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11 co 3 tygodnie, łącznie 4-8 kursów, deksametazon: 20 mg/24 h doustnie w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 co 3 tygodnie, łącznie 4-8 kursów, lenalidomid: 25 mg/24 h doustnie w dniach 1-14 co 3 tygodnie, łącznie 4-8 kursów ⁵⁸	29	Po 18 miesiącach 75%	Po 18 miesiącach 97%	Limfopenia (14%)
Lenalidomid- -deksametazon	Lenalidomid: 25 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie, łącznie 4 kursy lub do wystąpienia progresji albo nietolerancji, deksametazon: 40 mg/24 h doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie, łącznie 4 kursy lub do wystąpienia progresji albo nietolerancji ⁵⁴	24 [†]	Mediana 25 miesięcy	Po roku 96%	Neutropenia (20%), zakrzepica żył głębokich (12%)
Melfalan- -prednizon- -talidomid	Melfalan: 0,15 mg/kg doustnie w dniach 1-7 co 4 tygodnie, łącznie 6 kursów ⁶⁶ lub 0,25 mg/kg w dniach 1-4 co 6 tygodni, łącznie 12 kursów, ⁶⁷ prednizon: 1,5 mg/kg doustnie w dniach 1-7 co 4 tygodnie, łącznie 6 kursów ⁶⁶ lub 2 mg/kg w dniach 1-4 co 6 tygodni, łącznie 12 kursów, ⁶⁷ talidomid: 100 mg/24 h doustnie, ciągle, do wystąpienia progresji lub nietolerancji ⁶⁶ lub 200 mg/24 h, ciągle, łącznie do 12 kursów w ciągu 6 tygodni ⁶⁷	13-16	Mediana 22-28 miesięcy	Mediana 45-52 miesiące	Neutropenia (16-50%), zakrzepica żył głębokich (12%), neuropatia obwodowa (6-10%), zakażenie (10-13%)
Melfalan- -prednizon- -bortezomib	Melfalan: 9 mg/m ² doustnie w dniach 1-4 co 5-6 tygodni, łącznie 9 kursów, ^{73,76} prednizon: 60 mg/m ² doustnie w dniach 1-4 co 5-6 tygodni, łącznie 9 kursów, ^{73,76} bortezomib: 1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (kursy 1-4) i w dniach 1, 8, 22, 29 (kursy 5-9 co 6 tygodni, łącznie 9 kursów ⁷³ lub 1,3 mg/m ² w dniach 1, 8, 15, 22) co 5 tygodni, łącznie 9 kursów ⁷⁶	24-30	Mediana 22-27 miesięcy	Po 2 latach 85-87%	Neutropenia (28-40%), małopłytkowość (20-37%), niedokrwistość (10-19%), obwodowa neuropatia czuciowa (5-14%)
Melfalan- -prednizon- -lenalidomid	Melfalan: 0,18 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 4 tygodnie, łącznie 9 kursów, prednizon: 2 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 4 tygodnie, łącznie 9 kursów, lenalidomid: 10 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie, łącznie 9 kursów, od 10 kursu leczenie podtrzymujące lenalidomidem w dawce 10 mg/24 h w dniach 1-21 co 4 tygodnie do wystąpienia progresji lub nietolerancji ⁴⁷	16	Po 2 latach 55%	Po 2 latach 82%	Neutropenia (71%), niedokrwistość (24%), małopłytkowość (38%), zakażenie (10%)

* W tych badaniach za odpowiedź uznawano całkowitą odpowiedź z ujemnym wynikiem immunofiksacji i całkowitą odpowiedź z dodatnim wynikiem immunofiksacji.

[†] W tym badaniu za odpowiedź uznawano całkowitą odpowiedź z ujemnym wynikiem immunofiksacji oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową.

RYCINA 3



Sugerowane leczenie chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego.

Niektóre z wymienionych leków są obecnie oceniane w badaniach klinicznych. Należą do nich: terapia indukcyjna kojarząca bortezomib i deksametazon z cyklofosfamidem i lenalidomidem, terapia podtrzymująca talidomidem lub lenalidomidem u chorych młodszych oraz stosowanie melfalanu-prednizonu-lenalidomidu, a następnie terapii podtrzymującej lenalidomidem u chorych w podeszłym wieku. Jeśli przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych odroczone do czasu wystąpienia nawrotu nowotworu, należy kontynuować leczenie polegające na podaniu ośmiu kursów schematu opartego na bortezomibie, natomiast schematy oparte na lenalidomidzie powinno się kontynuować do czasu wystąpienia nawrotu nowotworu lub pojawienia się nietolerowanych działań niepożądanych.

midem lub bortezomibem, jest obecnie uznane za standardowe postępowanie z chorymi na szpiczaka, którzy nie spełniają warunków kwalifikacji do przeszczepienia. W badaniach oceniających schematy leczenia skojarzonego zawierające kortykosteroidy wraz z talidomidem lub bortezomibem, w których cyklofosfamid zastąpiono melfalanem w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, odsetki uzyskanych odpowiedzi nie zmieniły się, nie podano natomiast ostatecznych wyników leczenia.^{43,56} W randomizowanym badaniu skojarzone leczenie melfalanem, prednizonem i lenalidomidem, po którym zastosowano podtrzymujące lenalidomid, okazało się skuteczniejsze od leczenia wyłącznie melfalanem i prednizonem. Schemat trójlekowy skutkowało uzyskaniem większego odsetka odpowiedzi całkowitych, a leczenie podtrzymujące lenalidomidem wydłużyło przeżycie bez progresji nowotworu. Nie

stwierdzono natomiast różnic dotyczących przeżycia całkowitego. Wśród chorych w wieku 65-75 lat skojarzone leczenie melfalanem, prednizonem i lenalidomidem, bez podtrzymującego podawania lenalidomidu, poprawiło przeżycie bez progresji nowotworu w porównaniu z wyłączeniem melfalanem i prednizonem. W grupie chorych w wieku powyżej 75 lat nie obserwowano takich różnic.⁴⁷

Zastosowanie innego schematu kojarzącego lenalidomid i deksametazon zwiększyło odsetek odpowiedzi całkowitych i wydłużyło przeżycie bez progresji nowotworu w porównaniu do obserwowanego po wyłącznym leczeniu deksametazonem.⁷⁵ W randomizowanym badaniu porównującym skuteczność połączenia lenalidomidu z małą lub dużą dawką deksametazonu wykazano, że podawanie schematu z małą dawką kortykosteroidu skutkowało poprawą przeżycia i zmniejszeniem często-

ści występowania nasilonych działań niepożądanych.⁵⁴ Skojarzenie lenalidomidu z małą dawką deksametazonu stało się zatem alternatywą dla dotychczasowych schematów. Prowadzone obecnie randomizowane badania, oceniające takie postępowanie w porównaniu z leczeniem melfalanem, prednizonem i talidomidem, powinny dostarczyć danych o jego względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Metoda bardziej intensywna polega na skojarzeniu czterech leków, tj. bortezomibu, melfalanu, prednizonu i talidomidu, a następnie podtrzymującym podawaniu bortezomibu i talidomidu. Schemat ten okazał się niezwykle skuteczny u chorych w podeszłym wieku, wśród których 3-letnie przeżycie bez progresji nowotworu wyniosło 56%. W celu optymalizacji tej strategii leczenia dawkowanie bortezomibu zmniejszono z dwóch do pojedynczego wlewu w tygodniu. Ograniczenie to nie wpłynęło znamienne na przeżycie bez progresji nowotworu, natomiast wyraźnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej.^{76,77}

Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

Leczenie konsolidujące (od dwóch do czterech kursów terapii skojarzonej po leczeniu indukcyjnym) oraz leczenie podtrzymujące (ciągłe podawanie pojedynczego leku do czasu rozpoznania progresji nowotworu) zyskały powszechną akceptację, choć nie opracowano wytycznych określających zasady ich stosowania. Podanie czterech kursów leczenia konsolidującego bortezomibem, talidomidem i deksametazonem po przeszczepieniu autologicznym zwiększyło odsetek odpowiedzi całkowitych z 15 do 49%.³⁶ W kilku randomizowanych badaniach oceniano rolę leczenia podtrzymującego talidomidem, zastosowanego po przeszczepieniu autologicznym lub terapii konwencjonalnej. Stwierdzono poprawę odsetka przeżyć bez progresji nowotworu, choć korzystny wpływ na przeżycie całkowite nie był znamienne. Rutynowe wykorzystanie talidomidu ogranicza jednak ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej po długotrwałym podawaniu leku.⁴⁰⁻⁴⁴ Leczenie lenalidomidem przynosi zbliżone korzyści, ale wywołuje mniej działań niepożądanych, a także było przyczyną wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych w zaledwie kilku przypadkach. W dwóch niezależnych randomizowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem chorych po przebytych przeszczepieniu autologicznym, leczenie podtrzymujące lenalidomidem zmniejszyło ryzyko progresji nowotworu o 54 oraz o 58% w porównaniu z obserwowanym w grupach, które nie otrzymały leczenia podtrzymującego.^{45,46} Wśród chorych w podeszłym wieku otrzymujących leczenie skojarzone melfalanem, prednizonem i lenalidomidem podtrzymujące podawanie lenalidomidu zmniejszało ryzyko pro-

gresji o 75% w porównaniu z obserwowanym w grupie kontrolnej.⁴⁷ To korzystne działanie było widoczne we wszystkich kategoriach chorych i niezależne od jakości odpowiedzi na leczenie indukcyjne. Chociaż rola bortezomibu w połączeniu z lekiem immunomodulującym w leczeniu podtrzymującym wymaga jeszcze wyjaśnienia, wyniki dwóch przeprowadzonych niezależnie badań potwierdzają celowość takiego postępowania u chorych w podeszłym wieku.^{76,77} Obecnie wydaje się, że najwłaściwszym lekiem podtrzymującym jest lenalidomid, natomiast skuteczność bortezomibu podlega jeszcze ocenie w badaniach randomizowanych.^{55,57} Na razie brakuje danych oceniających potencjalne ryzyko wystąpienia opornego na leczenie nawrotu szpiczaka po terapii podtrzymującej.

Leczenie chorych z nawrotem szpiczaka

W postępowaniu z chorymi na szpiczaka nawrotowego lub opornego na leczenie najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są jakość i czas trwania odpowiedzi na dotychczas stosowane metody. Całkowita odpowiedź na wcześniejsze leczenie może uzasadniać jego ponowne wdrożenie w przypadku pojawienia się nawrotu. Chorzy na nowo rozpoznanego szpiczaka, kwalifikowani do leczenia po 2 latach z powodu nawrotu, lub chorzy na nowotwór nawrotowy bądź oporny na leczenie po roku remisji mogą otrzymać ten sam co pierwotnie schemat terapeutyczny. Natomiast chorzy, u których nawrót nastąpił wcześniej, wymagają modyfikacji postępowania.⁷⁸ W leczeniu chorych na szpiczaka nawrotowego lub opornego wykorzystuje się z wyboru skojarzenie deksametazonu i bortezomibu^{79,80} lub lenalidomidu.^{81,82} Wyniki analiz retrospektywnych wykazały, że zastosowanie takich schematów po rozpoznaniu pierwszego nawrotu przynosi lepsze wyniki niż włączenie go u chorych z kolejnymi nawrotami.^{79,83} Autologiczne przeszczepienie można przeprowadzić u chorych, u których dotąd go nie wykonano lub u chorych, którzy je przeżyli, po czym nastąpiła długotrwała remisja.⁸⁴

W randomizowanym badaniu leczenie bortezomibem i liposomalną doksorubicyną okazało się skuteczniejsze od monoterapii bortezomibem.⁸⁵ Wykazano addytywny lub synergistyczny wpływ kojarzenia bortezomibu z chemioterapią. Skuteczność połączenia bortezomibu lub lenalidomidu z deksametazonem można zwiększyć, dodając trzeci lek, np. cyklofosfamid, melfalan lub doksorubicynę. Sugeruje to możliwość częstszego stosowania takich schematów w praktyce klinicznej, gdy metody wdrażane wcześniej okazały się nieskuteczne lub nowotwór jest oporny na leczenie.^{33,86} Połączenie lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu pozwala na uzyskanie odpowiedzi nawet wówczas, gdy szpiczak był oporny na działanie talidomidu, lenalido-

midu lub bortezomibu. Talidomid z deksametazonem są skuteczne w leczeniu ratującym, nie wywołują cytopenii i wydają się cenną metodą postępowania u chorych na zaawansowany nowotwór lub będących w złym stanie ogólnym, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego.⁷⁸

Leczenie wspomagające

W trakcie leczenia zaleca się podawanie środków pobudzających erytropoezę w celu zmniejszenia częstości występowania niedokrwistości u chorych, u których stężenie hemoglobiny nie zwiększa się mimo odpowiedzi ze strony nowotworu.⁸⁷ Chorzy z bólami kostnymi wymagają systemowego stosowania leków przeciwbólowych, metod miejscowych oraz chemioterapii. Zwalczanie bólu powinno się rozpocząć od leków nienależących do grupy opioidów, np. od paracetamolu. Należy unikać podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z uwagi na ryzyko uszkodzenia nerek. Nieskuteczność innych leków przeciwbólowych sprawia, że konieczne staje się włączenie opioidów. Początkowo powinny to być opioidy słabo działające (kodeina), zaś leki o silniejszym działaniu (morfina lub oksykodon) stosuje się u chorych z niewystarczającą odpowiedzią przeciwbólową.⁸⁸

W paliatywnym zwalczaniu bólu kostnego skuteczne jest napromienianie. Frakcjonowana radioterapia łagodzi ból u 91-97% chorych.⁸⁹ Złamania patologiczne wymagają zwykle stabilizacji chirurgicznej. U chorych ze złamaniem kręgu można wykonać przeszkońną wertebroplastykę, która nie pozwala wprawdzie na odtworzenie wysokości kręgu, ale łagodzi ból.⁹⁰ Zmniejszenie częstości powstawania nowych zmian w kościach oraz złamań patologicznych można ograniczyć dzięki zastosowaniu bisfosfonianów. Leczenie bisfosfonianami powinno się jednak zakończyć po 2 latach z uwagi na ryzyko rozwoju martwicy żuchwy. Ponadto chorzy wymagają jednoczesnego podawania wapnia i witaminy D₃, by zapobiec zaburzeniom równowagi elektrolitowej.⁹¹ Ostatnio opisano korzystny wpływ leczenia kwasem zoledronowym u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka.⁹² Ryzyko rozwoju martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami można zmniejszyć dzięki starannemu badaniu stomatologicznemu przed rozpoczęciem ich podawania, utrzymywaniu właściwej higieny jamy ustnej oraz unikaniu wykonywania inwazyjnych zabiegów w jamie ustnej.⁹³

U chorych z niewydolnością nerek dalszemu upośledzeniu ich czynności²² oraz rozwojowi zespołu rozpadu nowotworu można zapobiec dzięki odpowiedniemu nawodnieniu, alkalizacji moczu, włączeniu szybko działającego leczenia ukierunkowanego przeciw szpiczakowi oraz zwalczaniu hiperkalcemii, hiperurykemii i zakażeń.

Chorzy z hiperkalcemią wymagają natychmiastowego leczenia polegającego na nawodnieniu, podaniu leków moczopędnych, glikokortykoidów i bisfosfonianów.⁹⁴ W ciągu pierwszych 3 miesięcy chemioterapii lub po przeszczepieniu zaleca się stosowanie trymetoprymu z sulfametoksazolem, bowiem w tym czasie ryzyko zakażenia jest zwiększone. Wszyscy chorzy otrzymujący schematy terapeutyczne zawierające bortezomib wymagają profilaktycznego podawania acyklowiru.²³ Chociaż korzystne działanie szczepionek budzi kontrowersje, powinno się rozważyć szczepienie zapobiegające zakażeniu pałeczką grypy. Natomiast szczepienia przeciw zakażeniu paciorkowcem zapalenia płuc i wirusem grypy okazały się nieskuteczne. Dożylnie podawanie immunoglobulin jest zarezerwowane dla chorych z infekcjami zagrażającymi życiu lub bardzo zmniejszonymi stężeniami IgG.

PRZECIWDZIAŁANIE ZDARZENIOM NIEPOŻĄDANYM ZWIĄZANYM Z LECZENIEM

Chemioterapia konwencjonalna wykorzystująca jednocześnie talidomid, lenalidomid i bortezomib dość często wywołuje działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Występują one rzadziej, gdy każdy z tych leków jest stosowany osobno, jedynie w skojarzeniu z deksametazonem. Podanie czynnika stymulującego kolonie granulocytów zmniejsza częstość występowania neutropenii. Chemioterapię należy wstrzymać, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się do <500 komórek/mm³ mimo stosowania czynnika wzrostu granulocytów. Po zwiększeniu się liczby granulocytów obojętnochłonnych do co najmniej 1000 komórek/mm³ można ponownie podjąć leczenie odpowiednio zredukowanymi dawkami leków. Wskazaniem do przerwania chemioterapii jest również zmniejszenie liczby krwinek płytkowych do <25 000 komórek/mm³, po czym można do niego powrócić po osiągnięciu liczby przekraczającej 50 000 komórek/mm³, stosując odpowiednio mniejsze dawki leków.⁹⁵

U chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka skojarzenie talidomidu^{52,66-71} lub lenalidomidu^{54,75} z deksametazonem bądź chemioterapią zwiększa częstość występowania zakrzepicy zarówno żyłnej, jak i tętniczej. Z tego powodu konieczne jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej przez pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych obciążonych przeciętnym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych wykorzystuje się w tym celu małe dawki kwasu acetylosalicylowego. U chorych obciążonych dużym ryzykiem (np. otyłych, unieruchomionych, z cewnikiem utrzymywanym w żyłę centralnej, a także osób po przebytych zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych, dotkniętych chorobą wieńcową,

przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, zakażeniem lub po przebytych zabiegach chirurgicznych) stosuje się zarówno heparynę drobnocząsteczkową, jak i warfarynę w pełnej dawce. Postępowanie to należy wstrzymać po wystąpieniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie leczenia, po czym podjąć je na nowo po uzyskaniu poprawy lub ustąpieniu zdarzenia.⁹⁶ Leczenie bortezomibem nie zwiększa ryzyka powstawania żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.⁹⁷

Bortezomid i talidomid mogą powodować wystąpienie neuropatii obwodowej,^{66-71,73,76,79} natomiast lenalidomid rzadko wywołuje ciężką neuropatię.^{47,54,81,82} Neuropatie będące następstwem leczenia talidomidem lub bortezomibem mają charakter kumulacyjny i zależą od stosowanych dawek leków. Chorych należy nauczyć rozpoznawania objawów neuropatii obwodowej, bowiem wczesne zmniejszenie dawki leku podejrzanego o jej wywołanie jest najskuteczniejszą metodą postępowania. Chorzy z łagodnymi, niepowikłanymi parastezjami wymagają jedynie redukcji dawki leku. Leczenie należy przerwać u chorych z ciężkimi parastezjami lub bólem oraz zaburzeniami czucia, które utrudniają wykonywanie codziennych czynności, można je natomiast przywrócić w mniejszych dawkach po ustąpieniu objawów. Zwykle jest konieczne zmniejszenie dawek leków o połowę, zaś bortezomib podaje się we wlewie nie dwa

razy, lecz raz w tygodniu.^{76,95,98} Objawy neuropatii łagodzi leczenie gabapentyną i pregabaliną.

U chorych w wieku powyżej 75 lat lub chorych młodszych, u których współistnieją zaburzenia ze strony serca, płuc, wątroby lub nerek, stosowanie standardowych schematów w mniejszych dawkach może zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia (tab. 3). Zaleca się dostosowanie dawek do wieku chorych: zmniejszenie dawki deksametazonu z 40 do 20 mg/tydzień,^{31,54} melfalanu z 0,25 do 0,18 lub 0,13 mg/kg masy ciała w dniach 1-4,^{47,66-71,73} lenalidomidu z 25 do 15 mg w dniach 1-21,⁹⁵ talidomidu z 200 do 100 lub 50 mg/24 h,⁶⁶⁻⁷¹ zaś wlewy bortezomibu (podawanego w dawce 1,3 mg/m²) należy ograniczyć z dwóch do jednego tygodniowo.⁷⁶

KIERUNKI DALSZYCH BADAŃ

Trwają badania oceniające schematy terapeutyczne z użyciem talidomidu, lenalidomidu lub bortezomibu u chorych na szpiczaka opracowywane z intencją dalszej poprawy wyników leczenia. Może to nastąpić dzięki wdrożeniu skojarzonych strategii maksymalnie zmniejszających masę nowotworu, ocenie znaczenia leczenia konsolidującego lub podtrzymującego w opóźnieniu

TABELA 3

Zalecane dostosowane do wieku zmniejszanie dawek leków u chorych na szpiczaka mnogiego

Lek	Wiek <65 lat	Wiek 65–75 lat	Wiek >75 lat
Deksametazon	40 mg/24 h doustnie w dniach 1-4, 15-18 co 4 tygodnie lub 40 mg/24 h doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie ⁵⁴	40 mg/24 h doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie ⁵⁴	20 mg/24 h doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie ⁹⁵
Melfalan	0,25 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 6 tygodni ⁶⁷	0,25 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 6 tygodni ⁶⁷ lub 0,18 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 4 tygodnie ⁴⁷	0,18 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 6 tygodni lub 0,13 mg/kg doustnie w dniach 1-4 co 4 tygodnie
Cyklofosfamid	300 mg/m ² doustnie w dniach 1, 8, 15, 22 co 4 tygodnie ⁵⁶	300 mg/m ² doustnie w dniach 1, 8, 15 co 4 tygodnie ⁴³ lub 50 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie	50 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie lub 50 mg co drugi dzień doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie
Talidomid	200 mg/24 h doustnie, ciągle ^{67,69}	100 mg/24 h ⁶⁶ lub 200 mg/24 h ^{67,69} doustnie, ciągle	Od 50 mg/24 h ⁴³ do 100 mg/24 h ^{66,70} doustnie, ciągle
Lenalidomid	25 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie ^{54,81,82}	15-25 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie ^{54,81,82}	10-25 mg/24 h doustnie w dniach 1-21 co 4 tygodnie ^{54,81,82}
Bortezomib	1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11 co 3 tygodnie ^{73,79}	1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 4, 8, 11 co 3 tygodnie ^{73,79} lub 1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 8, 15, 22 co 5 tygodni ⁷⁶	1,0-1,3 mg/m ² w bolusie dożylnym w dniach 1, 8, 15, 22 co 5 tygodni ⁷⁶

ponownej progresji nowotworu, a także ustaleniu, który ze schematów jest skuteczny w poszczególnych grupach chorych, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Podejmowane są działania zmierzające do opracowania strategii terapeutycznych dostosowanych do ryzyka chorych na podstawie polimorfizmów genetycznych lub mutacji zmieniających przebieg szlaków przemian odpowiadających za progresję nowotworu.⁹⁹ Trwają badania kliniczne poświęcone nowym inhibitorom proteasomu (karfilzomib), lekom modulującym aktywność układu odpornościowego (pomalidomid), terapiom o ukierunkowanym działaniu (inhibitory NF- κ B, MAPK i AKT), czynnikiem epigenetycznym (inhibitory deacetylazy histonów: worynostat i panobinostat) oraz humanizowanym przeciwciałom monoklonalnym (elotuzumab i siltuksymab).¹⁰⁰

PODSUMOWANIE

W najbliższej przyszłości w państwach zachodnich częstość występowania szpiczaka prawdopodobnie będzie się zwiększała w miarę starzenia się populacji. Niedawne wprowadzenie talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu zmieniło standardy leczenia i przedłużyło przeżycie chorych. Bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania powinno być wdrażane leczenie oparte na bortezomibie lub lenalidomidzie. Następnym etapem jest przeszczepienie autologiczne u chorych spełniających warunki kwalifikacji do tego zabiegu. U chorych, którzy ich nie spełniają, su-

geruje się skojarzone leczenie melfalanem i prednizonem połączone z talidomidem lub bortezomibem. Leczenie podtrzymujące talidomidem lub lenalidomidem poprawia przeżycie bez progresji nowotworu, natomiast jego wpływ na przeżycie całkowite wymaga dłuższych obserwacji. U chorych z nawrotem nowotworu powszechnie wykorzystuje się leczenie deksametazonem w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem albo bortezomibem z liposomalną dokсорubicyną. Jeśli konieczne jest ograniczenie kosztów, minimalne wymagania terapeutyczne uwzględniają skojarzenie kortykoidów z lekami alkilującymi lub talidomidem.

Dr Palumbo zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za członkostwo w radzie nadzorczej, konsultacje i opracowanie prezentacji szkoleniowych od firm Celgene i Janssen-Cilag oraz wynagrodzenie za wykłady od Celgene, Janssen-Cilag, Merck i Amgen; dr Anderson zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za członkostwo w radzie nadzorczej od firm Bristol-Myers Squibb, Celgene, Novartis, Onyx, Merck, i Millennium oraz współzałożycielstwo firmy Acetylon. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów, które mogłyby mieć wpływ na niniejszy artykuł.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:1046-1060. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73. [Erratum, *N Engl J Med* 2005; 352:1163.]
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.)
- Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25:1993-9.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-6.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175-87.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.
- Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:6333-8.
- Roccaro AM, Sacco A, Thompson B, et al. MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. *Blood* 2009;113:6669-80.
- Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 2006;108: 2020-8.
- Podar K, Tai YT, Lin BK, et al. Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC alpha activation. *J Biol Chem* 2002;277: 7875-81.
- Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:585-98.
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23:435-41.
- Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 2004;4:349-60.
- Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22-32.
- Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-98. [Erratum, *Hematol J* 2004;5:285.]
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73. [Errata, *Leukemia* 2006; 20:2220, 2007;21:1134.]
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
- Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol* 2006; 77:378-86.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- Eleutherakis-Papaikovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337-41.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93.

- 23 Nucci M, Anaisie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-25.
- 24 Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-21.
- 25 Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-56.
- 26 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- 27 Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:278-88.
- 28 Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-90.
- 29 Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives, risk factors for progression, and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7.
- 30 Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:908-42.
- 31 Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009;114:5436-43. [Erratum, *Blood* 2010;115:4006.]
- 32 Palumbo A, Gay F, Falco P, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010;28:800-7. [Erratum, *J Clin Oncol* 2010;28:2314.]
- 33 Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716-30.
- 34 Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
- 35 Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4017-23.
- 36 Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077-84.
- 37 Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and posttransplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008;26:5775-82.
- 38 van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-406.
- 39 Gay F, Larocca A, Petrucci MT, et al. Achievement of complete remission is a strong prognostic factor in 895 elderly myeloma patients treated with melphalan-prednisone based-regimens: results of 3 multicenter Italian trials. *Haematologica* 2010;95:570. abstract.
- 40 Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.
- 41 Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-93.
- 42 Barlogie B, Tricot G, Anaisie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-30.
- 43 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. *Blood* 2008;112:656.
- 44 Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010;95:1548-54.
- 45 Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:577s. abstract.
- 46 McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010;28:577s. abstract.
- 47 Palumbo A, Falco P, Benevolo G, et al. A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MPR) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:1940. abstract.
- 48 Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095-110.
- 49 San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008;26:2761-6.
- 50 Avet-Loiseau H, Soulier J, Feraud JR, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia* 2010;24:623-8.
- 51 Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4.
- 52 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;26:2171-7.53.
- 53 Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-9.
- 54 Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37. [Erratum, *Lancet Oncol* 2010;11:14.]
- 55 Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs. VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2010;116:40. abstract.
- 56 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;23:1337-41.
- 57 Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: Superior clinical outcomes with VTD compared to TD. *Blood* 2009;114:148. abstract.
- 58 Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-86.
- 59 Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010;115:4168-73.
- 60 Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502. [Erratum, *N Engl J Med* 2004;350:2628.]
- 61 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;25:2434-41.
- 62 Feraud JR, 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-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-33.
- 63 Palumbo AP, Cavallo F, Di Raimondo F, et al. A phase III trial of melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus melphalan (200 mg/m²) and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010;28:Suppl:576s. abstract.
- 64 Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk *de novo* multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-80.

- 65 Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-20.
- 66 Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
- 67 Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide *versus* melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
- 68 Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-14.
- 69 Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-6.
- 70 Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
- 71 Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116:1405-12.
- 72 Waage A, Palumbo AP, Fayers P, et al. MP *versus* MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: A meta-analysis of 1,682 individual patient data from six randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:Suppl:605s.abstract.
- 73 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
- 74 Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-66.
- 75 Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010;116:5838-41.
- 76 Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-9.
- 77 Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone *versus* bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide *versus* bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934-41.
- 78 Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:143-57.
- 79 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
- 80 Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009;144:169-75.
- 81 Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32. [Erratum, *N Engl J Med* 2009;361:544.]
- 82 Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
- 83 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-60.
- 84 Alvarez CL, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R, Morgan GJ. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006;91:141-2.
- 85 Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-901.
- 86 van de Donk NW, Wittebol S, Minnema MC, Lokhorst HM. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (Endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma. *Br J Haematol* 2010;148:335-7.
- 87 Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26:132-49. [Erratum, *J Clin Oncol* 2008;26:1192.]
- 88 Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990;804:1-75.
- 89 Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:801-4.
- 90 Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2009;22:1479-84.
- 91 Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.
- 92 Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Zoledronic acid (Zol) prolongs time to first skeletal-related event (SRE) and survival *versus* clodronate in newly diagnosed multiple myeloma (MM): MRC Myeloma IX trial results — zoledronic acid (Zol) significantly increases progression-free survival (PFS) *versus* clodronate and may improve response rates in newly diagnosed multiple myeloma (MM): MRC Myeloma IX trial results. *Haematologica* 2010;95:Suppl:232. abstract.
- 93 Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J* 2009;39:304-16.
- 94 Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
- 95 Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;566-77.
- 96 Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
- 97 Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:222-9.
- 98 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009;144:895-903.
- 99 Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia* 2009;23:1941-56.
- 100 Ocio EM, Mateos MV, Maiso P, Pandiella A, San-Miguel JF. New drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and phase I/II clinical findings. *Lancet Oncol* 2008;9:1157-65.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Warzocha,
Dyrektor Instytutu Hematologii
i Transfuzjologii,
Warszawa*

Autorzy omawianego artykułu pogładowego, Palumbo i Anderson, przedstawiają wytyczne diagnostyczne i lecznicze u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Trwający od kilkadziesiąt lat postęp w naukach podstawowych i rozwój technik biologii molekularnej umożliwiły poznanie mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw rozwoju szpiczaka, do których zalicza się m.in.: zjawisko niestabilności genetycznej i powstawanie aberracji chromosomowych, zaburzenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych i nieprawidłowe interakcje między komórkami szpiku kostnego, w tym komórkami szpiczakowymi a mikrośrodowiskiem szpiku, ponadto niekontrolowaną produkcję cytokin i zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi oraz aktywację angiogenezy i zahamowanie apoptozy. Znajomość tych procesów umożliwiła z kolei wprowadzenie do terapii nowoczesnych leków immunomodulujących, takich jak talidomid, bortezomib lub lenalidomid, które pośrednio lub bezpośrednio wpływają na nieprawidłowe szlaki sygnałowe, angiogenezę i apoptozę.

Wśród podstawowych badań diagnostycznych niezbędnych do rozpoznania szpiczaka autorzy rekomendują przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, morfologii i badań biochemicznych krwi obwodowej, elektroforezy wraz z immunofiksacją i oceną ilościową białka monoklonalnego w osoczu i w moczu, trepanobiopsji szpiku kostnego wraz z badaniem cytogenetycznym, a także wykonanie przeglądowych zdjęć radiologicznych kośćca. Badanie MR jest ich zdaniem wskazane jedynie u chorych ze zmianami izolowanymi (plasmocytoma solitaire) lub chorych z podejrzeniem zmian kompresyjnych rdzenia kręgowego. Po rozpoznaniu szpiczaka należy ocenić stopień jego zaawansowania, opierając się na International Staging System (ISS), który wyróżnia 3 stopnie na podstawie stężeń β_2 -mikroglobuliny i albuminy w osoczu. Autorzy zalecają ponadto ocenę czynników rokowniczych, przede wszystkim na podstawie wyników badań cytogenetycznych. Za obarczający dużym ryzykiem uznano nowotwór cechujący się występowaniem co najmniej jednej z następujących cech: hipodiploidią, t(4;14), del17p13, zwiększonym stężeniem β_2 -mikroglobuliny lub aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH), a także stopniem zaawansowania III według klasyfikacji ISS. Należy jednak z całą mocą podkreślić, że klasyfikacja dzieląca chorych na grupę obciążoną dużym lub przeciętnym ryzykiem stanowi próbę usystematyzowania

wplywu znanych czynników prognostycznych na rokowanie u tych chorych, ale jej przydatność w codziennej praktyce klinicznej i potencjalne oddziaływanie na wybór odpowiedniej chemioterapii wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.

Autorzy zwracają uwagę, że leczenie należy rozpoczynać jedynie u chorych, u których rozpoznano aktywny nowotwór. Chorzy bez objawów, spełniający kryteria tzw. smoldering myeloma, wymagają jedynie bacznej obserwacji. Strategie leczenia, w tym wybór odpowiedniego schematu chemioterapii i dawkowania leków oraz kwalifikacji do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT), powinny być opracowane indywidualnie, a najważniejszymi kryteriami są wiek chorego (poniżej 65 r.ż., 65-75 r.ż. lub powyżej 75 r.ż.) albo obciążenia poważnymi chorobami współistniejącymi bez względu na wiek.

Strategia leczenia radykalnego powinna zakładać trzy fazy, w tym fazę indukcji remisji, konsolidacji i podtrzymywania. Leczenie indukujące powinno polegać na podaniu od 3 do 6 kursów chemioterapii skojarzonej opartej na kortykosteroidach w połączeniu z talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem. Podawanie dużych dawek deksametazonu należy ograniczyć do chorych z hiperkalcemią, zespołem ucisku rdzenia, rozpoczynając się niewydolnością nerek lub z silnymi zespołami bólowymi. Leczenie konsolidujące ma na celu dalszą redukcję masy nowotworu przetrwałej po leczeniu indukującym, powinno być zatem bardzo intensywne, co z kolei powoduje jego znaczną toksyczność i ogranicza czas stosowania. Typowym przykładem jest leczenie konsolidujące dużymi dawkami melfalanu (200 mg/m^2) wspomaganie auto-HSCT. U chorych w podeszłym wieku ($>65\text{-}70$ lat) lub obciążonych schorzeniami współistniejącymi należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu ($100\text{-}140 \text{ mg/m}^2$) w kondykcjonowaniu. Wydaje się, że auto-HSCT lepiej zastosować wcześniej niż dopiero po rozpoznaniu nawrotu nowotworu, przyczynia się to bowiem do wydłużenia bezobjawowej fazy choroby i przeżycia bez progresji nowotworu (PFS). Nie udokumentowano przewagi podwójnego auto-HSCT (tandem transplantation) nad pojedynczym. Alogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych nadal jest doświadczalną metodą leczenia, której wykorzystywanie jest zalecane jedynie w badaniach klinicznych. Idea leczenia podtrzymującego zakłada, że długotrwałe podawanie małych dawek leków chorem, u których uzyskano dobrą odpowiedź na dotychczasowe działania (w fazie indukcji i ewentualnie konsolidacji remisji), umożliwi zapanowanie nad nowotworem przetrwałym i wydłużenie czasu PFS, a nawet wyliczenie. Ponieważ szpiczak jest wciąż chorobą nieuleczalną, realistycznym celem leczenia podtrzymującego jest opóźnienie jego progresji i nawrotu, co powinno się przyczyniać do wydłużenia czasu przeżycia chorych. Intensywność leczenia podtrzymującego jest zwykle niewielka i prowadzi się je

długotrwale lub do czasu nawrotu nowotworu. Musi być ono zatem dobrze tolerowane i nie może się cechować kumulacją toksyczności. Wydaje się, że optymalnym lekiem do stosowania w takim wskazaniu jest obecnie lenalidomid.

Jakość i czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii są najważniejszymi czynnikami rokowniczymi dla dalszego przebiegu klinicznego szpiczaka, a także podstawą wyboru dalszego postępowania u chorych z nawrotem lub progresją nowotworu. Autorzy omawianego doniesienia rekomendują ponowne wykorzystanie dotychczasowego leczenia, jeśli po jego pierwotnym zastosowaniu odpowiedź trwała co najmniej 2 lata, a po zastosowaniu w leczeniu nawrotu co najmniej rok. U pozostałych chorych należy zastosować alternatywne schematy chemioterapii, najlepiej oparte na skojarzeniu deksametazonu z bortezomibem lub lenalidomidem. W leczeniu konsolidującym należy rozważyć przeprowadzenie auto-HSCT, zwłaszcza jeśli nie wykorzystano go w leczeniu pierwszej linii lub wówczas, gdy był elementem postępowania powodującego długotrwałą remisję.

Na każdym etapie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego trzeba pamiętać o terapii wspomagającej. Autorzy rekomendują zastosowanie czynników stymulujących erytropozę w trakcie skutecznie prowadzonej chemioterapii cytoredukcyjnej, której towarzyszy utrzymywanie się niedokrwistości bez innych przyczyn. Bardzo ważną składową jest leczenie przeciwbólowe, które należy rozpoczynać od leków nieopioidowych (paracetamol), a w razie ich nieskuteczności zastosować opioidy, poczynając od działających łagodnie (kodeina) do silnych (morfina, oksykodon). Powinno się unikać podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których działanie może uszkadzać nerki, niezależnie od zaburzeń ich czynności przez chorobę podstawową. Utrzymywanie się dolegliwości bólowych nakazuje rozważenie zastosowania miejscowej radioterapii. Złamania patologiczne mogą wymagać leczenia ortopedycznego. Powstawaniu nowych zmian osteolitycznych i zaburzeń elektrolitowych zapobiega często długotrwale (nie dłuższe jednak niż 2-letnie) podawanie bisfosfonianów w połączeniu z preparatami wapnia i witaminą D₃.

Szczególnej uwagi wymagają chorzy z niewydolnością nerek, u których należy pamiętać o utrzymywaniu prawi-

dłowego stanu nawodnienia, alkalizacji moczu, szybkim wyrównywaniu zaburzeń metabolicznych, w tym hiperkalcemii i hiperurykemii, a także o zwalczaniu zakażeń. Profilaktyka zakażeń u chorych na szpiczakiem powinna polegać m.in. na podawaniu acyklowiru w trakcie leczenia schematami zawierającymi bortezomib, a także dożylnym stosowaniu immunoglobulin u chorych z nawracającymi zakażeniami lub bardzo niskim mianem endogennych immunoglobulin klasy IgG.

Ważną składową procesu diagnostyczno-leczniczego u chorych na szpiczaka jest szybkie rozpoznawanie i minimalizowanie działań niepożądanych stosowanego postępowania. Wskazaniami do przerwania leczenia cytoredukcyjnego są: neutropenia poniżej 0,5 G/l mimo stosowania granulocytarnych czynników wzrostu lub małopłytkowość poniżej 25 G/l. Dotychczasowe dawki można kontynuować, jeśli liczba krwinek białych przekracza 1,0 G/l, a liczba krwinek płytkowych 50 G/l. Profilaktykę przeciwzakrzepową należy prowadzić przez co najmniej 6 początkowych miesięcy podawania talidomidu lub lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub chemioterapią. Zarówno chory, jak i zajmujący się nim lekarz powinni mieć wcześniej rozpoznawać objawy neuropatii obwodowej, która ma charakter kumulacyjny i zależy od dawki stosowanego talidomidu lub bortezomibu. Pojawienie się łagodnych objawów jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku neurotoksycznego, natomiast poważne lub uciążliwe objawy wymagają przerwania jego podawania. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych autorzy sugerują zastosowanie u chorych ponad 75-letnich lub młodszych, ale z obciążeniami, leczenia cytoredukcyjnego mniejszymi dawkami (age-adjusted dose reduction).

Autorzy doniesienia wskazują, że dalszy postęp w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego będzie zależał od indywidualnego doboru sposobu postępowania na podstawie oceny czynników ryzyka u każdego z chorych (risk-adapted strategies), a także od wprowadzania nowych leków. Należą do nich inhibitory proteazomu (karfilzomib), immunomodulatory (pomalidomid), leki o ukierunkowanym działaniu (inhibitory NF- κ B, MAPK, AKT), inhibitory deacetylazy histonowej (wornostat, panobinostat) oraz humanizowane przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, siltuksymab).