



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Artykuł redakcyjny/Editorial**

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013

Guidelines of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2013

W bieżącym numerze ukazują się rekomendacje na rok 2013 Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego [1]. Jest to aktualizacja zaleceń wydanych w roku 2012 [2]. Poza zmianami dotyczącymi wprowadzenia nowych leków, dostępności leków w Polsce oraz opracowania nowych algorytmów leczenia wydaje się, że najważniejsze różnice dotyczą wskazań do leczenia podtrzymującego oraz leczenia choroby kostnej (bez ograniczeń czasowych). Zalecenie leczenia podtrzymującego przy użyciu lenalidomidu związane jest z publikacją trzech randomizowanych badań Attala i wsp., McCarty i wsp. oraz Palumbo i wsp. [3–5]. W pierwszych pracach grupą badaną była populacja chorych na szpiczaka plazmocytoowego kwalifikująca się do procedury autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Praca Attala i wsp. [3] podsumowuje badanie europejskie, w którym protokół nie dopuszczał podawania lenalidomidu w leczeniu indukcyjnym. Obserwowano dłuższy czas wolny od progresji u chorych otrzymujących lenalidomid (43 miesiące vs 22 miesiące w ramieniu bez podtrzymywania). Nie obserwowano wpływu na całkowite przeżycie. W amerykańskim odpowiedniku badania McCarthy i wsp. [4] obserwowali dłuższe czasy wolne od progresji (66 vs 39 miesięcy) oraz czas całkowitego przeżycia (88 vs 80 miesięcy) u chorych otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym. Oba badania wskazują na istotne przedłużenie czasu wolnego od progresji z korzyścią dla chorego odpowiednio 21 i 27 miesięcy. Brak wydłużenia całkowitego przeżycia w badaniu Attala i wsp. [3] może być spowodowany niedopuszczeniem stosowania lenalidomidu w leczeniu indukcyjnym. Wydaje się jednak, że większe znaczenie kliniczne ma istotne przedłużenie czasu wolnego od progresji, jako że na ogólny czas przeżycia mają wpływ kolejne stosowane terapie. Publikacja Palumbo i wsp. [5] odnosi się do badania

MM-015, w którym chorzy niekwalifikujący się do transplantacji leczenia byli w trzech grupach: MP (melfalan + prednizon), MPR (melfalan + prednizon + lenalidomid) oraz MPR-R (melfalan + prednizon + lenalidomid i lenalidomid w podtrzymywaniu). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 30 miesięcy, określono istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji u chorych otrzymujących schemat MPR-R (31 miesięcy vs 14 miesięcy u chorych otrzymujących MPR vs 13 miesięcy w ramieniu MP). Największą korzyść z leczenia podtrzymującego obserwowano u chorych do 75. rż. Ostatnio ukazała się analiza jakości życia w badaniu MM-015 [6]. U chorych otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym obserwowano największą poprawę jakości życia po terapii, najbardziej wyrażoną w ogólnej poprawie sprawności fizycznej. Duże kontrowersje dotyczyły występowania drugich nowotworów u chorych otrzymujących lenalidomid. W omawianych badaniach III fazy również odnotowano częstsze występowanie drugich nowotworów – odpowiednio 8% vs 4% i 8% vs 3% i 7% vs 7% (MPR) i 3% (MP) u chorych otrzymujących lenalidomid. Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze określony, choć wydaje się, że może wynikać z niekorzystnej reakcji lenalidomidu u chorych otrzymujących melfalan w kondycjonowaniu lub indukcji. Przeprowadzone analizy wskazują na korzyść stosowania lenalidomidu w podtrzymywaniu, pomimo częstszego występowania drugich nowotworów. Ta konkluzja znajduje się w rekomendacjach *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* na rok 2013 [7] oraz aktualnych rekomendacjach Polskiej Grupy Szpiczakowej. Konieczne jest jednak poinformowanie chorego o częstszym występowaniu drugich nowotworów. Ostatnio ukazała się niezwykle interesująca analiza występowania drugich nowotworów wśród chorych leczonych schematami *Total Therapy 2 (TT2)* i *Total Therapy 3 (TT3)* [8]. W randomizowanym badaniu TT2

badacze z Arkansas podawali chorym deksametazon z talidomidem oraz chemioterapią w układzie PACE (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd), następnie chorzy byli przeszczepiani tandemowo ze wspomaganie melfalanem i otrzymywali drugą konsolidację w układzie TD + PACE oraz leczenie podtrzymujące interferonem 2b i pulsami deksametazonu w dwóch grupach z i bez talidomidu. W badaniu TT3 talidomid w skojarzeniu z brotezomibem (VT) i polichemioterapią opartą na cisplatynie (PACE) był podawany w indukcji, chorzy byli przeszczepiani tandemowo ze wspomaganie melfalanem, w drugiej konsolidacji otrzymywali leki VT + PACE, a następnie byli dzieleni na grupę A, otrzymującą w podtrzymywaniu schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w pierwszym roku i przez kolejne 2 lata TD, oraz grupę B – otrzymującą schemat VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) przez 3 lata. Ogólnie, wystąpienie drugich nowotworów obserwowano u 6,4% chorych leczonych w schematach TT2 i TT3, co było porównywalne z raportowanymi wynikami grup IFM (5,5%) i CALGB (6,5%), w których chorzy otrzymywali w kondycjonowaniu melfalanem. Co ciekawe, obserwowano trend do rzadszego występowania drugich nowotworów u chorych leczonych TT2 w ramieniu otrzymującym talidomid. Nie odnotowano wpływu lenalidomidu na częstsze występowanie drugich nowotworów TT3B, a w analizie wieloparametrycznej czynnikami ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu był wiek >65. rż. oraz obecność aberracji chromosomowych. Pewnym ograniczeniem przedstawianej analizy jest fakt, że grupa chorych otrzymujących TT3A nie była randomizowana. Wyniki tych badań, odnoszące się również do wcześniejszych obserwacji, wskazują na występowanie drugich nowotworów u 5,5% do 6,5% chorych, niezależnie od otrzymywania lenalidomidu. Niewątpliwie 3 randomizowane badania z 2012 roku wskazują na częstsze występowanie drugich nowotworów w ramieniu chorych otrzymujących lenalidomid z wszelkimi konsekwencjami omówionymi powyżej. Ciekawość badawcza skłania jednak do postawienia pytania, dlaczego w ramionach porównawczych obserwowano tak ograniczone występowanie drugich nowotworów?

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Mańko J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego na rok. *Acta Haematol Pol* 2013;44:3-47.
- [2] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Mańko J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego na rok. *Acta Haematol Pol* 2012;43:7-47.
- [3] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl JMed* 2012;366:1782-1791.
- [4] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl JMed* 2012;366:1770-1781.
- [5] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl JMed* 2012;366:1759-1769.
- [6] Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, et al. Lenalidomide, melphalan, and prednisone followed by lenalidomide maintenance improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2012;(Dec 14) (w druku).
- [7] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Multiple Myeloma Version 1. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:11-17.
- [8] Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood* 2012;120:1597-1600.

Krzysztof Giannopoulos*

Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej UM,
Kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos, Lublin, Poland

*Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia
Hematoonkologii Doświadczalnej UM, ul. Dr W. Chodźki 4a
20-093 Lublin. Tel.: +81 756 48 12; fax: +81 756 48 13
Adres email: giannop@tlen.pl (K. Giannopoulos).

Otrzymano: 18.01.2013

Dostępne online: 22.02.2013

0001-5814/\$ – see front matter

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów, Instytut Hematologii

i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp.
z o.o. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2013.02.001>