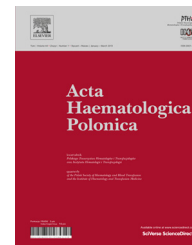




Contents lists available at ScienceDirect

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

Aktualizacja zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznawania i leczenia dyskracji plazmocytowych w 2014 roku



Update on the Polish Myeloma Group recommendation on the diagnosis and treatment of plasmacytic dyskrasia in 2014

W ostatnich latach corocznie Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) wydawała zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia dyskracji plazmocytowych w Polsce [1]. W obecnym artykule omówiono aktualne, najistotniejsze publikacje, które ukazały się w 2013, oraz opisano zmiany dotyczące rekomendacji PGSz w roku 2014.

W roku 2013 zakończono kolejne badania, które wpłyną na sposób leczenia chorych na szpiczaka plazmocyтового. Do najważniejszego, a zarazem największego, należy badanie FIRST, w którym porównywano skuteczność leczenia chorych niekwalifikujących się do transplantacji protokołami MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i Rd (lenalidomid, deksametazon) [2]. Protokół Rd podawano w dwóch odmianach, tj.: obejmującej stałą liczbę 18 cykli (Rd18) lub do progresji. Do badania zakwalifikowano 1623 chorych, których randomizowano do wymienionych trzech grup. O ile wyniki leczenia MPT i Rd18 były porównywalne, o tyle leczenie Rd aż do progresji istotnie wydłużało przeżycie (4-letnie całkowite przeżycia [OS] wynosiły odpowiednio 59,4% dla Rd18 i 51,4% dla MPT). Jest to pierwsze badanie, które dowodzi, że leczenie dwoma lekami bez dodatku leków alkilujących jest równie skuteczne, jak złoty standard trójlejkowy, którym dotychczas w wielu krajach był schemat MPT. Przytoczone wyniki podkreślają znaczenie leczenia przedłużonego. Wcześniejsze badania wykazywały korzyść ze stosowania konsolidacji leczenia oraz leczenia podtrzymującego, wyniki badania FIRST dowodzą, że dłuższe stosowanie leczenia o ograniczonej toksyczności również przynosi korzyść kliniczną chorym na szpiczaka plazmocyтового. W odniesieniu do polskiej rzeczywistości refundacyjnej, a także ze względu na ograniczenie rejestracji lenalidomidu w Europie do leczenia chorych kolejnych linii, wyniki obecnego badania nie zmienią sposobu leczenia pierwszoliniowego, jednak powinny zmienić nasze podejście

do chorych na szpiczaka, u których wydłużanie leczenia przynosi dobre efekty lecznicze. Badanie FIRST nie odnosiło się też do protokołu MPV (melfalan, prednizon, bortezomib), który jest uznanym i skutecznym sposobem leczenia tej grupy chorych i który od roku 2013 jest dostępny w Polsce dla chorych niekwalifikujących się do procedury przeszczepiania autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT) powyżej 75. roku życia, obciążonych niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi lub niewydolnością nerek.

Doprecyzowania poprzednich rekomendacji wymaga podejście do autoHSCT w leczeniu chorych kwalifikujących się do takiej procedury z racji wieku i stanu biologicznego. O ile chorzy odpowiadający na leczenie indukujące zostali ujęci w algorytmie postępowania i powinni otrzymać konsolidację leczenia w postaci autoHSCT, o tyle postępowanie w przypadku chorych nieodpowiadających nie zostało uprzednio określone. Chorzy ci w praktyce są również kierowani do procedur transplantacyjnych, ponieważ wychodzi się z założenia, że leczenie wysokodawkowe może przełamać oporność na terapię w dawkach konwencjonalnych. Częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70% [3]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie indukujące, które w warunkach polskich zazwyczaj oparte jest na stosowaniu talidomidu, celowe wydaje się jednak poprzedzenie kolekcji komórek krwiotwórczych leczeniem II linii obejmującym schematy z bortezomibem. Z powodów refundacyjnych nadal nie są one dostępne dla polskich chorych w pierwszej linii leczenia. Terapia bortezomibem przed autoHSCT może przyczynić się do istotnej redukcji masy nowotworu i zmniejszenia ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego klonogennymi komórkami szpiczaka, choć znaczenie tego efektu nie zostało dotąd ostatecznie udowodnione. Kwalifikacja do autoHSCT powinna więc dotyczyć wszystkich chorych z pierwotną opornością, niezależnie

od odpowiedzi na leczenie II linii z bortezomibem. Podobne stanowisko jest prezentowane w aktualnych zaleceniach NCCN i ma najwyższą, I kategorię rekomendacji [4]. Warto zwrócić uwagę na możliwość kontynuowania terapii bortezomibem po przeszczepieniu, jako konsolidacji leczenia, do całkowitej liczby 8 cykli terapii, która jest finansowana w ramach programu lekowego NFZ. Jak wykazano w badaniu HOVON-65/GMMG-HD4, zastosowanie 3 cykli PAD z konsolidacją autoHSCT i następnie podtrzymywaniem bortezomibem 1,3 mg/m² co 2 tygodnie przełamuje niekorzystne rokowanie związane z niewydolnością nerek, dając tym chorym szanse na uzyskanie przeżycia podobnego do pacjentów bez tak obciążonego rokowania [5].

W roku 2013 podsumowane zostało również badanie brytyjskiej grupy MRC IX, która podobnie jak polskie ośrodki stosuje protokół CTD w leczeniu indukującym [6]. W analizie stosowania tego protokołu w grupie kwalifikujących się do przeszczepiania wyniki w odniesieniu do protokołu CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) były porównywalne z obserwowanym trendem do wydłużonego OS w grupie chorych z korzystnym profilem cytogenetycznym (P = 0,068). W grupie chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia CTD w zredukowanych dawkach okazał się skuteczniejszy niż MP, ponieważ istotnie wydłużał PFS (HR, 0,81; P = 0,007). Zastosowanie talidomidu w podtrzymywaniu skutkowało wydłużeniem PFS (HR, 1,44; P < 0,0001), ale bez wpływu na OS (HR, 0,96; P = 0,70), jednak stosowanie takiej terapii było związane z krótszym czasem OS w grupie chorych z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi, szczególnie z delecją 17p. W związku z brakiem skutecznej opcji terapeutycznej chorzy z delecją 17p powinni być kwalifikowani do badań klinicznych. W odniesieniu do leczenia choroby kostnej u chorych na szpiczaka plazmocytozowego wyniki badania MRC IX potwierdziły wcześniejsze obserwacje, że stosowanie kwasu zoledronowego w porównaniu z klodronowym istotnie wydłuża nie tylko czas wolny od progresji (PFS; HR, 0,89; P = 0,02), ale również OS (HR, 0,86; P = 0,01).

W poprzednich rekomendacjach odstąpiono od ograniczenia czasowego stosowania leczenia choroby kostnej bisfosfonianami. W roku 2013 opublikowano badanie prospektywnie oceniające skutki przedłużenia terapii kwasem zoledronowym powyżej 24 miesięcy [7]. Spośród 298 chorych włączonych do badania 90,6% kontynuowało terapię powyżej 2 lat. W porównaniu z grupą chorych z nowotworami litymi chorzy na szpiczaka częściej przerywali terapię (incidence rate ratio [IRR] = 1,95; p = 0,002). Przerwanie terapii zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń kostnych w grupie chorych z nowotworami litymi, ale nie w grupie chorych ze szpiczakiem. Pogorszenie funkcji nerek obserwowano u 3,7% chorych, a wystąpienie martwicy żuchwy u 6,0%, głównie u chorych z wcześniejszymi problemami dentyścycznymi (HR = 4,67; p = 0,002). Wnioski wynikające z tego badania zostały również zawarte w aktualnych rekomendacjach Międzynarodowej Grupy Roboczej Szpiczaka (IMWG; *International Myeloma Working Group*) dotyczących leczenia choroby kostnej, w których podkreślono konieczność stosowania bisfosfonianów w trakcie leczenia indukcyjnego i nawrotu niezależnie od istnienia zmian kostnych – leczenie takie powinno odbywać się pod kontrolą czynności nerek oraz

opieką dentyścyczną [8]. Autorzy rekomendacji IMWG preferują używanie kwasu zoledronowego lub pamidronowego. W odniesieniu do polskich rekomendacji, ze względu na dostępność i refundację, kwas pamidronowy będzie zdecydowanie częściej używany.

W związku z pojawieniem się nowych zestawów do oceny wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC; *serum free-light chains*) warto zwrócić uwagę, że wprowadzane obecnie testy różnią się stosowanymi przeciwciałami. W teście rekomendowanym przez IMWG wykorzystywane są przeciwciała poliklonalne, obecnie wprowadzany test stosuje przeciwciała monoklonalne [9]. W 2013 roku pojawiło się pierwsze badanie porównujące oba testy i wyniki wykazały istotne rozbieżności [10]. Jako że użycie testu sFLC jest niezbędne do oceny rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR; *stringent complete remission*) zgodnie z kryteriami IMWG oraz szeroko wykorzystywane w praktyce klinicznej w diagnostyce i monitorowaniu dyskracji plazmocytozowych ze szczególnym uwzględnieniem choroby łańcuchów lekkich, szpiczaka niewydzielającego oraz amyloidozy, Polska Grupa Szpiczakowa rekomenduje używanie testów oryginalnych opartych na przeciwciałach poliklonalnych, gdyż tylko wyniki uzyskane przy ich użyciu można odnosić do wartości referencyjnych powszechnie używanych i rekomendowanych przez IMWG [11].

Ostatnim ważnym tematem wymagającym omówienia jest zagadnienie leczenia chorych ze szpiczakiem bezobjawowym („tłącym się”). W roku 2013 opublikowano wyniki badania, w którym oceniano skuteczność rozpoczęcia leczenia u chorych z bezobjawowym szpiczakiem plazmocytozowym z grupy wysokiego ryzyka [12]. W tym randomizowanym, otwartym badaniu fazy III 119 chorych było przydzielanych do grupy otrzymującej leczenie lub obserwację, która jest standardem postępowania z tego rodzaju chorymi. Pacjenci w grupie leczonej otrzymywali leczenie indukujące lenalidomidem w dawce 25 mg dziennie w dniach 1.–21. z deksametazonem w dawce 20 mg dziennie w dniach 1.–4. i 12.–15. dnia w cyklach 4-tygodniowych, przez 9 cykli, a następnie w leczeniu podtrzymującym lenalidomid w dawce 10 mg dziennie w dniach 1.–21. każdego 28-dniowego cyklu w okresie 2 lat. Mediana czasu do progresji była dłuższa w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej (mediana nie osiągnięta vs 21 miesięcy; HR=0,18, P < 0,001). Wskaźnik 3-letniego OS był większy w grupie leczonej niż obserwacyjnej (94% vs 80%, HR = 0,31, p = 0,03). Opisane wyniki wskazują, że wczesne leczenie chorych z bezobjawowym szpiczakiem z grupy wysokiego ryzyka opóźnia progresję do aktywnej choroby i wydłuża przeżycie całkowite. Jeśli w najbliższym czasie ustalony zostanie konsensus dotyczący odpowiedniej definicji grupy wysokiego ryzyka i kolejne wyniki badań dowiodą korzyści z wcześniejszego leczenia, najprawdopodobniej zmienimy podejście do leczenia chorych ze szpiczakiem bezobjawowym.

Podsumowując, w roku 2013 pojawiło się wiele istotnych doniesień, które w najbliższym czasie mogą zmienić nasze podejście do opieki nad chorymi ze szpiczakiem plazmocytozowym. Najważniejsze wydają się wyniki kolejnych badań dowodzące korzyści ze stosowania leczenia przedłużonego zarówno w postaci leczenia ciągłego, konsolidacji leczenia, jak również stosowania leczenia

podtrzymującego. Obiecujące są wyniki leczenia postaci opornych i nawrotowych w schematach łączących bendamustynę zarówno z bortezomibem jak i lenalidomidem. Obecnie w Polsce bendamustyna znajduje miejsce w leczeniu chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek oraz polineuropatią w przypadkach braku możliwości stosowania bortezomibu lub lenalidomidu. W Polsce od roku 2014 możliwości leczenia lenalidomidem postaci opornych/nawrotowych zwiększyły się ze względu na dostępność leku w ramach programu lekowego. Niewątpliwie kolejnym krokiem w poprawie leczenia chorych na szpiczaka musi być dostępność bortezomibu w pierwszym rzucie leczenia również dla chorych kwalifikujących się do transplantacji. Wykazano, że leczenie indukujące dla tych chorych powinno zawierać protokoły trójlekowe na bazie bortezomibu i deksametazonu z dodatkiem leków immunomodulujących (talidomid lub lenalidomid), alkilujących lub antracyklin. Takie postępowanie pozwala uzyskać ponad 90% odpowiedzi na leczenie i przełamuje częściowo wpływ niekorzystnych czynników cytogenetycznych [13].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

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, Usnarska-Zubkiewicz L, Stella-Hołowiecka B, Walewski J, Charliński G, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2013. *Acta Haematologica Polonica* 2013;44:3-47.
- [2] Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch AR, Hulin C, et al. Initial Phase 3 Results Of The First (Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 07 01) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts)

- Ineligible For Stem Cell Transplantation (SCT). *Blood* 2013;122:2.
- [3] Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:161-167.
- [4] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Cohen AD, Devine S, et al. Multiple myeloma, version 1.2013 (update 2.2014). *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:11-17.
- [5] Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, Jarari LE, Bertsch U, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99:148-154.
- [6] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 2013;19:6030-6038.
- [7] Van den Wyngaert T, Delforge M, Doyen C, Duck L, Wouters K, Delabaye I, et al. Prospective observational study of treatment pattern, effectiveness and safety of zoledronic acid therapy beyond 24 months in patients with multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. *Support Care Cancer* 2013;21:3483-3490.
- [8] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31: 2347-2357.
- [9] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al., International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-224.
- [10] Schneider N, Wynckel A, Kolb B, Sablon E, Gillery P, Maquart FX. Comparative analysis of immunoglobulin free light chains quantification by Freelite™ (The Binding Site) and N Latex FLC (Siemens) methods. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013;71:13-19.
- [11] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al., International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
- [12] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl JMed* 2013;369:438-447.
- [13] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al., ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:133-137.

Anna Dmoszyńska^{1,*}

Wiesław Wiktor Jędrzejczak²

Sebastian Giebel³

Adam Walter-Croneck¹

Krzysztof Giannopoulos^{1,4}

¹Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

²Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³Klinika Transplantacji Szpiku i Onkologii, Centrum
Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział
w Gliwicach, Gliwice, Polska

⁴Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

*Adres do korespondencji:

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM,
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska.

Tel.: +48 815345468

Adres email: annadmosz@wp.pl (A. Dmoszyńska)

Otrzymano: 14.02.2014

Zaakceptowano: 20.02.2014

Dostępne online: 03.03.2014

0001-5814/

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.02.003>

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów

i Transfuzjologów, Instytut Hematologii

i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp.

z o.o. All rights reserved.