

Rola terapii podtrzymującej z zastosowaniem leków immunomodulujących u chorych na szpiczaka plazmocytoowego

The role of maintenance treatment with immunomodulatory drugs in multiple myeloma

Sebastian Giebel, Maria Saduś-Wojciechowska

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (3): 258–264

STRESZCZENIE

Szpiczak plazmocytoowy jest uważany za chorobę niewyleczalną. Nowoczesne leczenie indukujące w sekwencji z autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych pozwoliło jednak na znaczące wydłużenie przeżycia. Szansy na dalszy postęp w tym zakresie upatruje się w stosowaniu leczenia podtrzymującego z użyciem leków immunomodulujących. W badaniach nad długotrwałym stosowaniem talidomidu wykazano istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji. Leczenie to obciążone jest jednak dużą częstością występowania działań niepożądanych, a zwłaszcza polineuropatii. W ostatnich miesiącach opublikowano wyniki trzech prospektywnych badań dotyczących stosowania lenalidomidu, spośród których w jednym wykazano korzystny wpływ na całkowite przeżycie, a we wszystkich – na przeżycie wolne od progresji. Dalsze analizy powinny być ukierunkowane na zdefiniowanie grup chorych, u których leczenie podtrzymujące może przynieść największą korzyść.

Słowa kluczowe: leczenie podtrzymujące, szpiczak plazmocytoowy, autologiczna transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych, talidomid, lenalidomid

ABSTRACT

Multiple myeloma is considered an incurable disease. However, the introduction of novel induction regimens followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation significantly prolonged survival. Further improvement is expected with the introduction of maintenance treatment including the use of immunomodulatory agents. Studies on long-term use of thalidomide demonstrated its beneficial effect on progression-free survival. Unfortunately, the treatment was associated with increased risk of adverse events, in particular peripheral neuropathy. More recently, results of three trials regarding the use of lenalidomide have been published. One of them demonstrated advantage with regard to the overall survival, all three – prolongation of progression-free survival. Further efforts are needed to define subgroup of patients who benefit most strongly from the maintenance treatment.

Key words: Maintenance treatment, Multiple myeloma, Autologous hematopoietic stem cell transplantation, Thalidomide, Lenalidomide

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 23.08.2012
Zaakceptowano: 15.09.2012

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

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Klinika Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wyrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
tel. +48 32 2788523, fax +48 32 2789149
email: sgiebel@io.gliwice.pl

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytoowy (*multiple myeloma*; MM) należy do najczęstszych nowotworów układu krwiotwórczego. Standardowe leczenie MM polega na stosowaniu leczenia indukującego, którego kontynuacją u pacjentów w wieku <65 lat jest terapia wysokodawkowa wspomagana autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*; autoHSCT). Procedura ta

może być stosowana w formie pojedynczej lub podwójnej z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu w monoterapii lub w skojarzeniu z napromienianiem całego ciała [1]. Alternatywą dla ostatniego może być celowane napromienianie szpiku całego ciała [2]. Wprowadzenie do terapii leków immunomodulujących, takich jak talidomid czy lenalidomid oraz inhibitor proteasomu, bortezomibu zwiększyło skuteczność leczenia indukującego, z szansą uzyskania

Tabela I. Wyniki prospektywnych badań klinicznych dotyczących stosowania talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na szpiczaka plazmocytozy

Table I. Results of prospective clinical trials on the use of thalidomide as a maintenance treatment of multiple myeloma

Autor, badanie	AutoHSCT	T w indukcji	Podtrzymywanie	N	OS (%)	PFS (%)	VT (%)	PN (%)
Attal i wsp., 2006 [12]	Tak	Nie	T + pamidronat	201	87* (4l)	52* (3l)	4	68*
		Nie	Pamidronat lub bez terapii	396	75 (4l)	37 (3l)	1	11
Barlogie i wsp., 2006 [14]	Tak	Tak	T + IFN + Dexa	323	BD	65* (4l)	6	15*
		Nie	IFN + Dexa	345	BD	44 (4l)	4	5
Spencer i wsp., 2009 [15]	Tak	Nie	T + prednizon	114	86* (3l)	42* (3l)	5	52*
		Nie	Prednizon	129	75 (3l)	23 (3l)	2	<1
Lokhorst i wsp., 2010 [18]	Tak	Tak	T	267	Med. 73 m.	Med. 34 m.*	BD	BD
		Nie	IFN	268	Med. 60 m.	Med. 22 m.	BD	BD
Stewart i wsp., 2010 [17]	Tak	Nie	T + prednizon	166	68 (4l)	32* (4l)	7*	BD
		Nie	Prednizon	166	60 (4l)	14 (4l)	0	BD
Morgan i wsp., 2012 [16]	Tak**	Tak**	T	408	Med. 11 m.	Med. 23m.*	BD	BD
		Tak**	Bez terapii	410	Med. 9 m.	Med. 15 m.	BD	BD
Maiolino i wsp., 2012 [19]	Tak	Nie	T + Dexa	56	85 (2l)	64* (2l)	BD	BD
		Nie	Dexa	52	70 (2l)	30 (2l)	BD	BD
Ludwig i wsp., 2010 [13]	Nie	Tak**	T + IFN	64	Med. 53 m.*	Med. 28 m.*	BD	69*
		Tak**	IFN	64	Med. 51m.	Med. 13 m.	BD	38

AutoHSCT – autologiczna transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji, VT – zakrzepica żylna, PN – polineuropatia obwodowa, T – talidomid, IFN – interferon, Dexa – deksametazon, BD – brak danych, med. – mediana, m. – miesiąc;

* Różnice znamienne statystycznie

** U części chorych

odpowiedzi przekraczającą 90% [3], dało też nowe możliwości leczenia chorych z nawrotową i pierwotnie oporną postacią choroby [4]. W ostatnim czasie sugeruje się też możliwość zwiększenia skuteczności autoHSCT poprzez kojarzenie dużych dawek melfalanu z bortezomibem w ramach przygotowania do zabiegu [5]. Pomimo istotnych postępów wyrażających się wydłużeniem czasu przeżycia MM jest wciąż uznawany za chorobę niewyleczalną, z wyjątkiem nielicznych pacjentów w młodszym wieku, u których możliwe jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, zwłaszcza z przygotowaniem mieloablacyjnym [6, 7]. Wysiłki badaczy są więc ukierunkowane na modyfikację przebiegu MM zmierzającą do kontroli jej aktywności w sposób umożliwiający długotrwałe funkcjonowanie pacjenta bez obecności zagrażających życiu powikłań, a optymalnie – bez objawów choroby. Realizacji tego celu może służyć leczenie podtrzymujące, tj. stosowanie długotrwałe leków cytostatycznych lub immunomodulujących u chorych, którzy uzyskali odpowiedź po leczeniu indukującym z lub bez autoHSCT, z intencją utrwalenia tej odpowiedzi, tj. zapobieżenia progresji szpiczaka.

Idea leczenia podtrzymującego została po raz pierwszy sformułowana i poddana ocenie klinicznej w latach 80. XX wieku. Belch i wsp. [8] przeprowadzili randomizowane badanie, w którym u pacjentów uzyskujących odpowiedź po leczeniu indukującym testowano skuteczność kontynuacji terapii z zastosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem. Niestety, leczenie podtrzymujące w tej formie nie przyczyniło się do wydłużenia czasu przeżycia (*overall survival*; OS) ani czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival*; PFS). W pojedynczym badaniu wykazano, że stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii może przyczynić się do wydłużenia przeżycia [9]. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w innych protokołach klinicznych [10]. W kilku badaniach testowano leczenie podtrzymujące z zastosowaniem interferonu α . Metaanaliza tych badań, przeprowadzona w 2000 roku, wykazała korzystny wpływ na czas OS (wydłużenie o 7 miesięcy) i PFS (wydłużenie o 4,4 miesiąca) [11].

W ciągu ostatniej dekady przeprowadzono szereg badań dotyczących terapii podtrzymującej z zastosowaniem leków immunomodulujących: talidomidu

i lenalidomidu. Omówienie ich wyników, kształtujących współczesne poglądy na leczenie MM, jest przedmiotem obecnego opracowania.

Talidomid w leczeniu podtrzymującym

Zastosowanie talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na MM było przedmiotem 8 badań randomizowanych [12–19] (Tab. I). Spośród nich 6 dotyczyło chorych poddanych uprzednio autoHSCT, jedno – chorych niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowego, a jedno – obu populacji pacjentów. W trzech badaniach talidomid stosowano w monoterapii, w trzech – w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, a w jednym – w skojarzeniu z interferonem bądź też jednocześnie z interferonem i glikokortykosteroidami.

W badaniu Attala i wsp. [12] 597 chorych po autoHSCT losowo przypisywano do jednego z trzech ramion: bez leczenia podtrzymującego, leczenia pamidronatem w monoterapii, leczenia pamidronatem w skojarzeniu z talidomidem (400 mg/d). Terapię stosowano w sposób ciągły do czasu progresji. Chorzy nie otrzymywali talidomidu we wcześniejszych fazach leczenia. Wykazano, że stosowanie talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego wiązało się ze zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi (*complete response*; CR) oraz bardzo dobrych częściowych odpowiedzi (*very good partial response*; VGPR), a także znamienym wydłużeniem PFS i OS. W ramieniu z talidomidem stwierdzono znamienne większą częstość występowania polineuropatii obwodowej.

Barlogie i wsp. [14] założyli stosowanie talidomidu w ramieniu eksperymentalnym już od etapu indukcji obejmującej polichemioterapię, a następnie w dawce 100 mg dziennie w czasie pierwszego roku po autoHSCT w skojarzeniu z deksametazonem i interferonem, a dalej w dawce 50 mg z interferonem, do czasu progresji. W ramieniu referencyjnym chorzy otrzymywali takie samo leczenie, lecz bez talidomidu. Prawdopodobieństwo PFS było istotnie większe dla chorych w ramieniu eksperymentalnym w porównaniu z ramieniem referencyjnym, nie wykazano jednak wpływu na OS. Stosowanie talidomidu wiązało się z większym ryzykiem polineuropatii obwodowej.

Spencer i wsp. [15] przeprowadzili randomizowane badanie porównujące leczenie podtrzymujące prednizolonem, stosowanym po autoHSCT do czasu progresji z tym samym protokołem uzupełnionym o podawanie talidomidu przez 12 miesięcy w dawce docelowej 200 mg dziennie. Chorzy nie otrzymywali leków immunomodulujących przed transplantacją. Wykazano, że dodanie talidomidu wiązało się ze statystycznie znamienym wydłużeniem OS i PFS, przy czym towarzyszyła temu większa toksyczność, a zwłaszcza większa częstość polineuropatii i zaparć.

W badaniu HOVON-50 randomizacja następowała przed rozpoczęciem leczenia indukującego [18]. W ramieniu eksperymentalnym chorzy otrzymywali talidomid w skojarzeniu z chemioterapią, a po autoHSCT leczenie podtrzymujące talidomidem 50 mg do czasu progresji. W ramieniu referencyjnym stosowano odpowiednio polichemioterapię, a dalej podtrzymywanie z zastosowaniem interferonu. U chorych leczonych z zastosowaniem talidomidu wykazano wydłużenie PFS, jednak bez wpływu na OS.

W badaniu Stewarta i wsp. [17] w ramach leczenia podtrzymującego po autoHSCT stosowano talidomid w dawce 200 mg dziennie w skojarzeniu z prednizolem. W ramieniu porównawczym chorzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego. Stosowanie talidomidu z prednizolem wiązało się z dłuższym PFS. Nie wykazano natomiast różnic w odniesieniu do OS. Leczenie podtrzymujące skutkowało większą częstością powikłań, m.in. zakrzepicy żył głębokich oraz obniżeniem jakości życia, zwłaszcza w odniesieniu do funkcji poznawczych.

Odmianą konstrukcję miało badanie grupy brytyjskiej [16]. Objęto nim 1970 chorych, stratyfikowanych ze względu na możliwość zastosowania wysokodawkowej terapii wspomaganą autoHSCT. W obu warstwach pierwsza randomizacja dotyczyła porównania różnych protokołów leczenia indukującego zawierających lub nie talidomid. Druga dotyczyła stosowania leczenia podtrzymującego talidomidem w dawce docelowej 100 mg dziennie do wystąpienia progresji. Analizując wybiórczo wpływ leczenia podtrzymującego, wykazano, że wiąże się ono z wydłużeniem PFS, bez istotnych różnic w odniesieniu do OS.

W badaniu grupy brazylijskiej randomizacji poddano 108 chorych, u których po autoHSCT stosowano deksametazon w monoterapii lub w skojarzeniu z talidomidem [19]. Dodanie talidomidu wiązało się z istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa PFS po dwóch latach przy braku istotnych różnic dla OS. W analizie podgrup wykazano ponadto, że w przypadku MM z niekorzystnym kariotypem stosowanie talidomidu skutkowało skróceniem przeżycia.

Ludwig i wsp. [13] przeprowadzili badanie ukierunkowane na chorych starszych, niekwalifikujących się do autoHSCT. Pierwsza randomizacja dotyczyła leczenia indukującego (melfalan + prednizon) w porównaniu z talidomidem + deksametazonem), druga – leczenia podtrzymującego, w którym stosowano interferon w monoterapii lub w skojarzeniu z talidomidem w dawce 200 mg dziennie. Stosowanie talidomidu pozwoliło na wydłużenie PFS, nie wpłynęło jednak na czas OS. Wiązało się ponadto z większym ryzykiem powikłań neurologicznych, zaparć, zmian skórnych i zaburzeń funkcji nerek.

Interpretacja wyników przedstawionych badań nie jest łatwa ze względu na duże różnice w ich kon-

strukcji, co dotyczy populacji chorych, dawek talidomidu, innych komponent leczenia podtrzymującego (interferon, glikokortykosteroidy), czasu trwania terapii. W istocie, pomimo że w większości badań leczenie podtrzymujące przewidziano w sposób ciągły, do ewentualnej progresji MM, faktyczny czas stosowania talidomidu wahał się w zakresie 7–30 miesięcy. Odsetek chorych, u których przedwcześnie przerwano terapię ze względu na nietolerancję, wynosił zależnie od badania 13–52%. W przypadku badań, w których talidomid stosowano w początkowej fazie terapii, efekt samego podtrzymywania trudno było oddzielić od potencjalnych korzyści wynikających ze zwiększenia skuteczności leczenia indukującego. Należy w końcu podkreślić, że w badaniach nad leczeniem podtrzymującym protokoły indukcji odbiegały od obowiązujących obecnie standardów.

Kagoya i wsp. [20] przeprowadzili metaanalizę sześciu spośród 8 cytowanych badań. Potwierdziła ona korzystny wpływ leczenia podtrzymującego z zastosowaniem talidomidu na PFS (współczynnik ryzyka, HR = 0,65; 95% przedział ufności, CI = 0,59–0,73; $p < 0,01$). Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie wpływu na OS (HR = 0,83; 95% CI = 0,67–1,02; $p = 0,07$). Brak wpływu na przeżycie w niektórych badaniach tłumaczono gorszym rokowaniem chorych, u których pomimo leczenia podtrzymującego z talidomidem wystąpiła progresja. W trzech badaniach wykazano krótsze OS po progresji w ramionach eksperymentalnych w porównaniu z ramionami referencyjnymi [14, 16, 18]. Metaanaliza ujawniła ponadto związek stosowania talidomidu z występowaniem niektórych powikłań, a zwłaszcza zakrzepicy żyłnej ($p = 0,02$) i neuropatii obwodowej ($p < 0,01$) [20]. Należy jednak zaznaczyć, że poza badaniem Barlogie i wsp. [14], w ramach protokołów klinicznych nie stosowano rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Uwzględniając niejednoznaczny wpływ na OS oraz trudności interpretacyjne wyników badań klinicznych, międzynarodowa grupa robocza ds. MM nie zaleca rutynowego stosowania leczenia podtrzymującego obejmującego stosowanie talidomidu [21]. Decyzja o podjęciu takiej terapii powinna być indywidualna i zależna od wywiadu w zakresie skuteczności i tolerancji talidomidu we wcześniejszych etapach leczenia oraz cech cytogenetycznych MM. W szczególności nie zaleca się stosowania talidomidu u chorych z niekorzystnym kariotypem. Minimalną skuteczną dawką wydaje się 50 mg dziennie, a czas trwania terapii powinien być ograniczony do roku, aby uniknąć możliwych objawów niepożądanych. Podobne zalecenia sformułował ostatnio panel ekspertów z włoskich grup roboczych [22].

Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym, cechującym się korzystniejszym od talidomidu profilem toksyczności [23]. Jego skuteczność została potwierdzona zarówno w leczeniu pierwszoliniowym, jak i w postaciach nawrotowych oraz opornych MM [24–26]. Z tego względu wiązano duże nadzieje ze stosowaniem lenalidomidu również w formie leczenia podtrzymującego. Było to przedmiotem trzech badań klinicznych, opublikowanych w 2012 roku (Tab. II). W dwóch badaniach terapię stosowano po autoHSCT, a jedno badanie dotyczyło pacjentów niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowej.

Do badania amerykańskiego [27] w latach 2005–2009 zrekrutowano i poddano randomizacji 460 pacjentów w wieku do 70 lat. U prawie wszystkich chorych w ramach leczenia indukującego stosowano co najmniej jeden z „nowych” leków, tj. talidomid,

Tabela II. Wyniki prospektywnych badań klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na szpiczaka plazmocytozowego

Table II. Results of prospective clinical trials on the use of lenalidomide as a maintenance treatment of multiple myeloma

Autor, badanie	AutoHSCT	L w indukcji	Podtrzymywanie	N	OS (%)	PFS (%)	Wtórne npl (%)
McCarthy i wsp., 2012 [27]	Tak	Tak**	L	231	88* (31)	66* (31)	8*
		Tak**	Placebo	229	80 (31)	39 (31)	3
Attal i wsp., 2012 [28]	Tak	Nie	L	307	73 (41)	43* (41)	8
		Nie	Placebo	307	75 (41)	22 (41)	4
Palumbo i wsp., 2009 [29]	Nie	Tak	L	152	70 (31)	Med. 31 m.*	7
		Tak lub nie	Placebo	307	64 (31)	Med. 13 m.	7(MPR), 3(MP)***

AutoHSCT – autologiczna transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji, npl – nowotwory złośliwe, L – lenalidomid, med. – mediana, m. – miesiąc

* Różnice znamienne statystycznie

** U części chorych

*** Raportowane częstości odnoszą się do ramion badania bez leczenia podtrzymującego, zależnie od stosowania lenalidomidu w indukcji (objaśnienia w tekście)

lenalidomid lub bortezomib. Komórki macierzyste kolekcjonowano najczęściej po dwóch kursach terapii indukującej. Randomizacja dotyczyła pacjentów poddanych autoHSCT. Leczenie podtrzymujące polegało na stosowaniu lenalidomidu w dawce 10 mg z odpowiednią profilaktyką przeciwzakrzepową, począwszy od dnia 100–110 po transplantacji, do czasu ewentualnej progresji. W ramieniu referencyjnym stosowano placebo. Przy medianie czasu obserwacji równej 34 miesiące wykazano, że stosowanie lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym wiązało się ze znamienym statystycznie wydłużeniem PFS (HR = 0,48; 95% CI = 0,36–0,63; $p < 0,01$), a także OS (HR = 0,62; 95% CI = 0,4–0,95; $p = 0,03$). W analizie podgrup wpływ na OS był znamieny u chorych leczonych w czasie indukcji lenalidomidem, nieleczonych w indukcji talidomidem, u pacjentów z brakiem całkowitej odpowiedzi i z prawidłowym stężeniem β_2 -mikroglobuliny w czasie randomizacji. Stosowaniu lenalidomidu towarzyszyło częstsze występowanie cytopenii 3. i 4. stopnia. Stwierdzono też znamienne częstsze występowanie nowych, niezależnych nowotworów złośliwych (8% vs 3% w grupie placebo), w tym hematologicznych i z komórek nabłonkowych. U 10% chorych w ramieniu z lenalidomidem leczenie przerwano w związku z wystąpieniem objawów niepożądanych.

W badaniu Attala i wsp. [28] chorzy nie otrzymywali w leczeniu indukującym leków immunomodulujących. Randomizacja następowała po pojedynczym lub podwójnym zabiegu autoHSCT. U wszystkich chorych stosowano konsolidację lenalidomidem 25 mg dziennie przez 21 dni (łącznie 2 takie kursy z 7-dniową przerwą), a następnie w ramach podtrzymywania lenalidomidem w dawce docelowej 15 mg dziennie lub placebo, do czasu progresji. Badaniem objęto łącznie 614 pacjentów. Przy medianie czasu obserwacji równej 45 miesięcy prawdopodobieństwo PFS po 4 latach u chorych w ramieniu z lenalidomidem było znamienne większe w porównaniu z grupą placebo (HR = 0,5; $p < 0,01$), nie stwierdzono natomiast różnic w odniesieniu do OS (HR = 1,06; $p = 0,7$). Podobnie jak w badaniu amerykańskim obserwowano znamienne większą częstość wtórnych nowotworów złośliwych. Częściej też występowały powikłania zakrzepowe (6% wobec 2%, $p = 0,01$) oraz ciężkie cytopenie, co jednak nie przekładało się na większą częstość gorączki neutropenicznej. W ramieniu z lenalidomidem leczenie przerwano ze względu na toksyczność u 27% chorych.

Trzecie z badań dotyczących leczenia podtrzymującego lenalidomidem objęło chorych niekwalifikujących się do autoHSCT, tj. w wieku 65 lat [29]. 459 pacjentów losowo przypisano do jednego z trzech protokołów terapii: indukcji melfalanem i prednizonem (MP), bez podtrzymywania; indukcji melfalanem, prednizonem i lenalidomidem (MPR), bez podtrzymy-

wania; indukcji melfalanem, prednizonem i lenalidomidem z podtrzymywaniem lenalidomidem w dawce 10 mg dziennie w dniach 1.–21. co 28 dni (MPR-R). W ramionach MP i MPR zamiast leczenia podtrzymującego stosowano placebo. Przy medianie czasu obserwacji równym 30 miesięcy prawdopodobieństwo PFS było znamienne większe u chorych poddanych leczeniu podtrzymującemu lenalidomidem w porównaniu z grupami placebo. Prawdopodobieństwo OS było natomiast porównywalne. Stosowanie terapii podtrzymującej wiązało się z większą częstością cytopenii, bez wpływu na częstość gorączki neutropenicznej. Wtórne nowotwory złośliwe po trzech latach leczenia wystąpiły w ramionach MPR-R, MPR i MP odpowiednio u 7%, 7% i 3% chorych. Leczenie przerwano ze względu na toksyczność u 16% pacjentów leczonych MPR-R i 14% w grupie MPR.

Omówienie i wnioski

Wyniki historycznych badań dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych na MM sugerowały celowość takiego postępowania. Możliwość jego realizacji była jednak ograniczona ze względu na toksyczność terapii przy jej długotrwałym stosowaniu. Problem ten dotyczył przede wszystkim glikokortykosteroidów i melfalanu. Współczesne protokoły leczenia pierwszoliniowego uwzględniające stosowanie tzw. nowych leków, zwiększyły szansę na uzyskanie głębokiej odpowiedzi, rodząc nadzieję na wyeliminowanie klonu MM i potencjalnie – na wyleczenie lub doprowadzenie do sytuacji, w której komórki szpiczaka pozostają pod stałą kontrolą układu odpornościowego. Tym samym zaczęto postrzegać MM jako chorobę potencjalnie przewlekłą, która nawet mimo braku wyleczenia może w tylko ograniczonym stopniu wpływać na długość życia. Odpowiednio skuteczne leczenie podtrzymujące miałyby być środkiem do osiągnięcia tego celu.

Badania kliniczne dotyczące talidomidu nie dały jasnej odpowiedzi co do celowości stosowania leczenia podtrzymującego. Niezależnie od omówionych uprzednio trudności w interpretacji wyników, podstawową przeszkodą w prowadzeniu długotrwałej terapii talidomidem była duża toksyczność przekładająca się na pogorszenie jakości życia i będąca przyczyną przedwczesnego przerwania terapii u dużego odsetka chorych. W przypadku lenalidomidu tolerancja wydaje się dużo lepsza, a wyniki w odniesieniu do PFS co najmniej równie przekonujące jak w przypadku talidomidu. Ocena wpływu takiego leczenia na całkowite przeżycie jest jednak trudna. Jakkolwiek w badaniu McCarthy i wsp. wpływ taki został wykazany, w pozostałych dwóch badaniach nie zostało to osiągnięte. Pozostaje więc niepewne, czy stosowanie lenalidomidu w sposób ciągły u chorych, którzy uzyskali odpowiedź, ma przewagę nad interwencyjnym

podawaniem tego lub innych leków w przypadku progresji. Dalsze analizy powinny być ukierunkowane na wyodrębnienie podgrup chorych, którzy odnoszą największą korzyść z terapii podtrzymującej, przy czym należałoby w nich uwzględnić zarówno charakterystykę samego pacjenta i jego choroby, sposób leczenia indukującego, jak również tolerancję i skuteczność stosowanych uprzednio leków. Istotne pytanie dotyczy też czasu trwania leczenia. Możliwość przerwania terapii przy utrzymującej się odpowiedzi wymaga perspektywnej oceny.

Odrębny problem stanowi występowanie wtórnych nowotworów, zasygnalizowane we wszystkich badaniach dotyczących stosowania lenalidomidu. Jakkolwiek zdarzenia te w dużym stopniu mogą odpowiadać naturalnemu przebiegowi MM, zwłaszcza jeśli się uwzględni, że mamy do czynienia z populacją chorych w starszych przedziałach wiekowych, we wszystkich trzech badaniach stwierdzono 4–5% zwiększenie ich częstości w porównaniu z ramionami referencyjnymi. Obserwacje te wymagają pogłębienia wraz z oceną wpływu tych zdarzeń na przeżycie.

Podsumowując, należy stwierdzić, że leczenie podtrzymujące z zastosowaniem leków immunomodulujących, a zwłaszcza lenalidomidu u chorych na MM jest atrakcyjną opcją, która pozwala na znaczące wydłużenie czasu wolnego od progresji. Współczesna wiedza nie pozwala na jednoznaczne wskazanie populacji chorych, u których terapia taka ma szczególne uzasadnienie. Decyzje powinny być więc podejmowane indywidualnie, z uwzględnieniem szczegółowej analizy przebiegu klinicznego.

Piśmiennictwo

- Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100) IMGW consensus statement and guidelines. *Leukemia*. 2009; 23: 1904–1912.
- Somlo G, Spielberger R, Frankel P, et al. Total marrow irradiation: a new ablative regimen as part of tandem autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(1): 174–182.
- Nooka A, Gleason C, Lonial S. Improving induction therapy in multiple myeloma *Curr Hematol Malig Rep*. 2010; 5(3): 119–128.
- van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev*. 2011; 37(4): 266–283.
- Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010; 115(1): 32–37.
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29): 4521–4530.
- Gratwohl A. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloma: it's time for the appropriate studies. *J Clin Oncol*. 2011; 29: e483.
- Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer*. 1988; 57: 94–99.
- Berenson J, Crowley J, Grogan T, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*. 2002; 99: 3163–3168.
- Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. Dexamethasone (dex) maintenance versus observation (obs) in patients with previously untreated multiple myeloma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study: MY.7. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts)*. 2004; 145: 6510a.
- Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann Oncol*. 2000; 11: 1427–1436.
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108: 3289–3294.
- Ludwig H, Adam Z, Tothova E, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2010; 95: 1548–1554.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1021–1030.
- Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1788–1793.
- Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119: 7–15.
- Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM): the NCIC CTG MY.10 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010; 116–139.
- Lokhorst H, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010; 115(6): 1113–1120.
- Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after auto-

- logous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2012; Epub ahead of print
20. Kogoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: Meta-analysis. *Leukemia Research.* 2012; 36: 1016–1021.
 21. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119(13): 3003–3015.
 22. Barosi G, Merlini G, Billio A, et al. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2012; 91:875–888.
 23. Marriott JB, Clarke IA, Dredge K, Muller G, Stirling D, Dalgleish AG. Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF-alpha and TNFR2 during co-stimulation of both CD4(+) and CD8(+) Tcells. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130:75–84.
 24. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106: 4050–4053.
 25. 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].
 26. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. 2007; 357: 2133–2142.
 27. McCarthy P, Owzarb K, Hofmeister C, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770–1781.
 28. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem- cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1782–1791.
 29. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1759–1769.