



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Leczenie podtrzymujące w szpiczaku plazmocytowym***The maintenance therapy in multiple myeloma***Sebastian Grosicki***

Oddział Hematologiczny SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie, Ordynator Oddziału: dr med. Sebastian Grosicki, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.01.2013

Zaakceptowano: 23.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- leczenie podtrzymujące
- MM
- talidomid
- lenalidomid
- bortezomib
- podawanie podskórne
- chemioterapia

Keywords:

- Multiple myeloma
- Maintenance
- Thalidomide
- Lenalidomide
- Bortezomib
- MM
- Subcutaneous administration
- Chemotherapy

A B S T R A C T

Multiple myeloma (MM) remains the incurable disease despite considerable progress in chemotherapy. Optimal way of maintenance treatment is still searching, which it would be maximally effective near acceptable toxicity. The hypothesis about possible successful maintenance therapy, which may improve survival of MM patients became more actual in the face of the incorporate to the studies with maintenance of a new drugs as: thalidomide, lenalidomide and bortezomib. The expectations on the essential progress to establish the optimal bortezomib-based regimen of the maintenance treatment in MM cause the results of the studies with its subcutaneous administration, which proved comparable efficacy with advantage in toxicity profile, especially neurological in comparison to classic intravenous way. The standard of the maintenance treatment for multiple myeloma patients is not established. Individual therapeutic approach after induction-consolidation phase using the most effective drugs is recommended in every case.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; MM) należy do najczęstszych nowotworów pochodzenia szpikowego. Szacuje się, że w Polsce rocznie zapada na tę chorobę około

1500 pacjentów. Niestety, mimo coraz lepszych wyników leczenia indukującego i konsolidującego, łącznie z kombinacjami 3- i 4-lekowymi łączącymi bortezomib z czynnikiem immunomodulującym, następnie wysokodozowaną chemioterapią wspomaganą autoprzeszczepieniem komórek hematopoetycznych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*;

* Adres do korespondencji: Oddział Hematologiczny SPZOZ ZSM w Chorzowie, Ul. Karola Miarki 40, 41-500 Chorzów.
Tel.: +32 3499723; Fax: +32 3461471.

Adres email: sgrosicki@wp.pl.

autoSCT), oraz mimo bardzo intensywnych badań klinicznych z użyciem całej plejady nowych czynników leczniczych blokujących wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe mechanizmy napędowe nowotworowo zmienionych plazmacytów, choroba ta pozostaje nieuleczalna [1]. Nie udało się jak dotąd znaleźć takiego sposobu postępowania, który dawałby nadzieję na zapobiegnięcie wznowie lub chociażby progresji choroby u znacznego odsetka chorych. Dzięki wprowadzeniu do użytku klinicznego leków nowej generacji, jak inhibitory proteasomu czy czynniki immunomodulujące (*immunomodulatory drugs*; IMiDs) poszukiwanie optymalnych sposobów leczenia podtrzymującego stan remisji uzyskany po intensywnej fazie terapii stało się bardzo gorącym celem badań klinicznych [2-20]. To opracowanie podsumowuje aktualny stan wiedzy na ten temat.

Leczenie podtrzymujące w szpiczaku plazmacytowym oparte na „starych lekach”

Leczenie podtrzymujące w szpiczaku plazmacytowym jest obiektem zainteresowania klinicystów właściwie od wprowadzenia pierwszych chemioterapeutyków do terapii. Pierwsze randomizowane badania dotyczące leczenia podtrzymującego w MM opublikowano w latach 80. XX wieku. W pierwszym w nich Cohen i wsp. u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wstępne, włączali w podtrzymywaniu melfalan z prednizonem lub prednizon z adriamycyną, azacytydyną i winkrystyna lub nie podawali podtrzymywania (Tab. I) [21]. W drugim Belch i wsp. badali skuteczność kontynuacji leczenia podtrzymującego z zastosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z brakiem podtrzymywania (Tab. I) [22]. W badaniach tych nie wykazano jednak wpływu tak prowadzonego leczenia podtrzymującego na przeżycie. Berenson i wsp., badając wpływ przewlekłego podawania glikokortykosteroidów, wykazali, że takie postępowanie wydłuża życie chorych ze szpiczakiem plazmacytowym (Tab. I) [23], ale ta obserwacja nie została potwierdzona przez innych badaczy [24]. Prowadzono również intensywne próby wykorzystania interferonu alfa w leczeniu podtrzymującym w MM. Szczególne nadzieje wiązano z prowadzeniem tego typu leczenia po autoSCT, zakładając większą efektywność takiego postępowania przy małej masie guza. Znany problem przy stosowaniu interferonu alfa jest duża częstość powikłań, szczególnie neurologicznych, które zmuszały do odstawiania leczenia przez lekarza prowadzącego, a część chorych sama z niego rezygnowała. Dwie metaanalizy odpowiednio 24 i 30 badań z użyciem interferonu alfa przeprowadzone przez Fritza i wsp. w 2000 roku oraz *Myeloma Trialists Collaborative Group* w 2001 roku, na grupach około 4000 chorych każda, wykazały wydłużenie przeżycia całkowitego (*overall survival*; OS) i przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival*; PFS) o kilka miesięcy (Tab. II) [25, 26].

Leczenie podtrzymujące w szpiczaku plazmacytowym oparte na „nowych lekach”

Nadzieja na opracowanie skutecznego, a zarazem dobrze tolerowanego leczenia podtrzymującego, które może

przedłużyć życie chorych ze szpiczakiem plazmacytowym, odżyła ponownie wobec wprowadzenia do badań nad podtrzymywaniem remisji nowych leków, jak: talidomid [2, 3, 6, 10-17], lenalidomid [18-20], bortezomib [4, 5, 7-9]. Nadzieje na zwiększenie znaczenia tego ostatniego w leczeniu podtrzymującym szpiczaka plazmacytowego przynoszą badania z jego podskórną (*subcutaneous*; s.c.) drogą podawania. Wykazano porównywalną skuteczność tej drogi podawania w zakresie odsetka odpowiedzi i przeżycia, ale przede wszystkim istotnie niższą neurotoksyczność [27, 28]

Leki immunomodulujące (IMiDs)

Wykorzystanie IMiDs w terapii podtrzymującej wydaje się bardzo atrakcyjne z powodu doustnej drogi ich podawania w warunkach domowych, ale przede wszystkim z powodu złożonych, nie do końca zbadanych mechanizmów działania, co może dawać nadzieję na przeciwdziałanie selekcjonowaniu się klonów odpornych.

Talidomid

Pierwszym lekiem z tej grupy wprowadzonym do praktyki klinicznej, w tym do prób leczenia podtrzymującego, był talidomid. Przeprowadzono wiele badań randomizowanych z użyciem tej substancji w podtrzymywaniu (Tab. II) [2, 3, 6, 10-17].

Francuska Grupa Szpiczakowa (*Intergroupe Francophone du Myelome*; IFM) w roku 2006 opublikowała wyniki leczenia chorych < 65. roku życia, którzy byli poddani intensywnemu postępowaniu indukująco-konsolidującemu z autoSCT, a następnie otrzymywali w podtrzymywaniu pamindronat lub pamindronat w skojarzeniu z 400 mg dziennie talidomidu [16]. Leczenie to podawano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W grupie chorych, którzy otrzymywali talidomid, wykazano znamienne wydłużenie OS i DFS, ale równolegle obserwowano bardzo nasiloną neurotoksyczność i neutropenię [16].

Autorzy australijscy opublikowali wyniki badania randomizowanego u chorych z MM poddawanych autoSCT, którzy następnie pobierali podtrzymywanie z prednizonem lub prednizonem w skojarzeniu talidomidem w dawce 200 mg dziennie. Wykazali znamienne poprawę PFS i OS. Odnotowano również tutaj znamienne wyższą toksyczność neurologiczną [10].

W innych badaniach wyniki nie były tak spektakularne. W latach 2006 i 2008 opublikowano wyniki amerykańskiego badania *Total Therapy 2*, w którym badano dodanie talidomidu na wszystkich etapach leczenia, to znaczy w indukcji, konsolidacji z tandemowym autoSCT, między przeszczepami i w leczeniu podtrzymującym, gdzie w I grupie podawano chorym leczenie podtrzymujące z talidomidem w dawce 100 mg przez rok, a następnie 50 mg do progresji w skojarzeniu z interferonem [11, 12]. W II ramieniu chorzy otrzymywali tylko interferon. Nie wykazano tutaj jednak poprawy OS, a jedynie PFS w grupie chorych leczonych z talidomidem. Zwracano również uwagę na zwiększoną toksyczność w tej grupie chorych [11, 12].

Tabela I – Wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania „starych leków” w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na szpiczaka plazmocytozy

Table I – Results of clinical trials on the use of “old drugs” as a maintenance treatment of multiple myeloma

Autor, badanie	autoSCT	Podtrzymywanie	poprawa OS	oprawa PFS
Cohen i wsp. 1986 [21]	NIE	melfalan+prednizon prednizon+adriamycyna+azacytydyna+winkrystyna bez podtrzymywania	NIE NIE NIE	NIE NIE NIE
Belch i wsp. 1988 [22]	NIE	melfalan+prednizon bez podtrzymywania	NIE NIE	NIE NIE
Berenson i wsp. 2002 [23]	NIE	prednizon 50 mg dziennie do czasu progresji prednizon 10 mg dziennie do czasu progresji	TAK NIE	TAK NIE
Fritz i wsp. 2000 (met-analiza) [25]	NIE	Interferon alfa bez podtrzymywania	TAK TAK	TAK TAK
Myeloma Trialists Colaborative Group 2001 (metaanaliza) [26]	NIE	Interferon alfa bez podtrzymywania	TAK TAK	TAK TAK

autoSCT – autoprzeszczepienie komórek hematopoetycznych; OS – całkowite przeżycie; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Poprawę w zakresie PFS, bez wydłużenia przeżycia całkowitego, odnotowano również w innych badaniach randomizowanych w MM:

1. HOVON-50, gdzie porównywano w fazie podtrzymywania podawanie talidomidu w dawce 50 mg z interferonem [2].
2. MRC IX, gdzie po intensywnej lub nieintensywnej indukcji chorzy otrzymywali talidomid do czasu progresji lub nie otrzymywali leczenia podtrzymującego [3]. Wykazano korzyść w późnym OS badanych po 7 latach w grupie chorych leczonych talidomidem [3].
3. MY.10 NCIC, gdzie stosowano w grupie leczenia podtrzymującego talidomid 200 mg dziennie z prednizonem vs obserwacja [13].
4. BMMSG/GEMOH, gdzie w podtrzymywaniu podawano deksametazon lub deksametazon w skojarzeniu z talidomidem [14].

Mniej badań randomizowanych dotyczyło chorych z MM leczonych podtrzymywaniem, ale bez wcześniejszego autoSCT. Ludwig i wsp. opublikowali w 2010 roku wyniki badania, gdzie po leczeniu wstępnym chorzy byli randomizowani do leczenia podtrzymującego z interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z talidomidem w dawce 200 mg dziennie [15]. Wykazano jedynie poprawę PFS, bez korzyści w zakresie OS u chorych otrzymujących talidomid. Odnotowano natomiast wyższą częstość istotnej toksyczności [15].

Offidani i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym chorzy otrzymywali leczenie podtrzymujące talidomidem z deksametazonem lub interferonem z deksametazonem, wykazując znamienne korzyść zarówno w zakresie PFS, jak i przeżycia całkowitego [6]. Zwrócono tutaj uwagę, że w ramieniu z talidomidem chorzy rzadziej musieli przerywać leczenie, co najpewniej wiązało się z toksycznością interferonu [6].

Kagoya i wsp. przeprowadzili metaanalizę na blisko 3000 chorych leczonych w 6 badaniach randomizowanych z użyciem talidomidu w podtrzymywaniu, gdzie wykazali, że talidomid w podtrzymywaniu szpiczaka plazmocytozy daje minimalną korzyść dla OS w całej grupie, ale szczególnie u chorych, u których talidomid był skojarzony w podtrzymywaniu z prednizonem [17]. Zwrócił również uwagę na znamienne wyższą neurotoksyczność oraz większą częstość zakrzepicy żyłnej w tej grupie chorych [17].

Lenalidomid

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym nowej generacji, który charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwnowotworowym przy znacznie korzystniejszym profilu toksyczności w porównaniu z talidomidem [1].

McCarthy opublikował w 2012 roku wyniki badań grupy amerykańskiej z zastosowaniem leczenia podtrzymującego u chorych młodszych, gdzie MM został zdiagnozowany poniżej 71. roku życia (Tab. III) [18]. Badanie przeprowadzono na 460 chorych. Leczenie podtrzymujące lenalidomidem w dawce 10 mg vs placebo podawano chorym, którzy uzyskali co najmniej stabilizację choroby w 100. dobie po autoSCT. Odnotowano istotną poprawę PFS 46 vs 27 miesięcy u chorych leczonych lenalidomidem, jak również istotną poprawę przeżycia całkowitego. W ramieniu z lekiem zmarło 15%, a w ramieniu placebo 23% chorych. Zwrócono uwagę na istotnie większą istotną cytotoxyczność oraz większą częstość wtórnych nowotworów 8% vs 3% w ramieniu z lenalidomidem [18].

Grupa francuska IFM również w 2012 roku opublikowała wyniki badania randomizowanego z lenalidomidem w podtrzymywaniu u chorych do 65. roku życia (Tab. III) [19]. Podawali oni lenalidomid w dawce początkowo 10 mg z możliwością zwiększenia do 15 mg w sytuacji dobrej tolerancji vs placebo do czasu progresji u chorych ze szpiczakiem plazmocytozy po autotransplantacji komórek hematopoetycznych. Odnotowali oni po 4 latach obserwacji istotną poprawę PFS, które podobnie jak w powyżej cytowanym badaniu grupy amerykańskiej było blisko dwukrotnie lepsze (41% vs 23%, $p=0,001$), ale przeżycie całkowite tych dwóch grup chorych nie różniło się. Również w tym badaniu zwrócono uwagę na znamienne wyższą częstość wtórnych nowotworów w grupie z lenalidomidem w leczeniu podtrzymującym [19].

Palumbo i wsp. opublikowali w roku 2012 wyniki badania międzynarodowego, gdzie podawano leczenie podtrzymujące chorym z MM, którzy nie byli kandydatami do autoSCT (Tab. III) [20]. Podawano leczenie podtrzymujące lenalidomidem w dawce 10 mg w dniach 1.–21. w cyklach 28-dniowych do czasu progresji vs placebo u chorych > 65. roku życia, którzy w leczeniu indukującym otrzymywali MPR (melfalan,

Tabela II – Wyniki prospektywnych badań klinicznych dotyczących stosowania talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego w szpiczaku plazmocytowym
Table II – Results of prospective clinical trials on the use of thalidomide as a maintenance treatment of multiple myeloma

Badanie, autor	autoSCT	Talidomid w indukcji	Leczenie podtrzymujące	N	OS (%)	PFS (%)	VT (%)	PN (%)
IFM 99-02	Tak	Nie	talidomid + pamidronat	201	87* (41)	52* (31)	4	68*
Attal i wsp., 2006 [16]		Nie	pamidronat lub obserwacja	396	75 (41)	37 (31)	1	11
Total Therapy 2	Tak	Tak	talidomid	323	57(51)	56* (51)	6	15*
Barlogie i wsp., 2006 [11] Zandari i wsp. 2008 [12]		Tak	interferon alfa	345	44(51)	44 (51)	4	5
Spencer i wsp., 2009 [10]	Tak	Nie	talidomid + prednizon	114	86* (31)	42* (31)	5	52*
		Nie	prednizon	129	75 (31)	23 (31)	2	< 1
HOVON-50	Tak	Tak	talidomid	267	Med.73 m.	Med.34 m.*	BD	BD
Lokhorst i wsp., 2010 [2]		Nie	interferon alfa	268	Med.60 m.	Med.22 m.	BD	BD
NCIC CTG MY.10 Trial	Tak	Nie	talidomid + prednizon	166	68 (41)	32* (41)	7*	BD
Stewart i wsp., 2010 [13]		Nie	obserwacja	166	60 (41)	14 (41)	0	BD
Offidani i wsp. 2008 [6]	Nie		talidomid + deksametazon	52	63* (21)	84* (21)	BD	BD
			Interferon alfa + deksametazon	51	32 (21)	68 (21)	BD	BD
Ludwig i wsp., 2010 [15]	Nie	Tak**	talidomid + interferon alfa	64	Med.53 m.*	Med.28 m.*	BD	69*
		Tak**	Interferon alfa	64	Med.51 m.	Med.13 m.	BD	38
MRC IX	Tak**	Tak**	talidomid	408	Med.11 m.	Med.23 m.*	BD	BD
Morgan i wsp., 2012 [3]		Tak**	obserwacja	410	Med.9 m.	Med.15 m.	BD	BD
BMMSG/GEMOH	Tak	Nie	talidomid + deksametazon	56	85 (21)	64* (21)	BD	BD
Maiolino i wsp., 2012 [14]		Nie	deksametazon	52	70 (21)	30 (21)	BD	BD

autoSCT – autoprzeszczepienie komórek hematopoetycznych, N – liczba przypadków, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji, VT – zakrzepica żylna, PN – polineuropatia obwodowa, BD – brak danych, med. – mediana, m. – miesiąc.
* Różnice znamienne statystycznie.
** U części chorych.

prednizon, lenalidomid) lub MP. Kontynuacja leczenia z lenalidomidem po leczeniu MPR (MPR-R) przy medianie obserwacji 30 miesięcy dała znamienne wydłużenie PFS do 31 miesięcy vs 14 i 13 miesięcy po leczeniu odpowiednio MPR i MP bez podtrzymywania ($p < 0,001$). Po analizie podgrup zwrócono uwagę, że korzyść w PFS obserwowano u chorych w wieku 65–75 lat, ale nie u starszych. Wśród objawów ubocznych obserwowano istotnie większą częstość neutropenii 4. stopnia w ramionach MPR-R i MPR vs MP odpowiednio 35% i 32% vs 8% oraz zwiększenie częstości wtórnych nowotworów odpowiednio 7% i 7% vs 3%. Dotąd nie odnotowano wpływu leczenia podtrzymującego w tym badaniu na przeżycie [20].

Inhibitory proteasomu

Bortezomib

Bardzo ważnym krokiem w kierunku poprawy przeżycia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym okazało się zsyntetyzowanie bortezomibu w roku 1995. Lek ten w sposób bardzo swoisty blokuje proteasom 26S, co zapobiega degradacji

wielu białek regulatorowych, supresorów nowotworowych i czynników transkrypcyjnych, przez co reguluje najważniejsze mechanizmy cyklu komórkowego, czyli wzrost i apoptozę [1].

W ostatnich latach prowadzono szereg badań nad leczeniem podtrzymującym z użyciem bortezomibu. W randomizowanym badaniu III fazy grupa PETHEMA wykazała u chorych z nieleczonym MM ≥ 65 lat, że zredukowane w kolejnych leczeniach po 1 cyklu VTP (bortezomib, talidomid, prednison) lub VMP (zamiast talidomidu melfalan) dawkowanie bortezomibu do 1 razu w tygodniu dało wyraźne zmniejszenie się neurotoksyczności (Tab. IV) [7]. Kontynuacją leczenia wstępnego było postępowanie podtrzymujące VP lub VT, co podniosło poziom CR z 24 po indukcji do 42% chorych po leczeniu podtrzymującym [7]. Autorzy rekomendują połączenie bortezomibu z talidomidem w postępowaniu dla starszych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. Wskazano na wyraźną tendencję do korzystniejszego PFS i OS, ale bez osiągnięcia znamienności statystycznej [7].

W randomizowanym badaniu III fazy HOVON-65/GMMG-HD4 u chorych z MM w wieku < 65 lat, gdzie porównano leczenie PAD (bortezomib, doxorubicyna, deksametazon) i leczenie VAD (winkrystyna, doxorubicyna, deksametazon)

Tabela III – Wyniki prospektywnych badań klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w ramach leczenia podtrzymującego w szpiczaku plazmocytowym
Table III – Results of prospective clinical trials on the use of lenalidomide as a maintenance treatment of multiple myeloma

Autor, badanie	autoSCT	lenalidomid w indukcji	Podtrzymywanie	N	OS (%)	PFS (%)	Wtórne nowotwory złośliwe (%)
McCarthy i wsp., 2012 [18]	Tak	Tak**	lenalidomid	231	85* (31)	63* (31)	8*
		Tak**	placebo	229	77 (31)	42 (31)	3
IFM Attal i wsp., 2012 [19]	Tak	Nie	lenalidomid	307	73 (41)	41 m.* (41)	8
		Nie	placebo	307	75 (41)	23 m. (41)	4
Palumbo i wsp., 2012 [20]	Nie	Tak	lenalidomid	152	70 (31)	Med.31 m.*	7
		Tak lub nie	placebo	307	64 (31)	Med.13 m.	7 (MPR), 3 (MP)***

autoSCT – autoprzeszczepienie komórek hematopoetycznych, N – liczba przypadków, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji, 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).

jako indukcję, wykonywano autoSCT, a następnie w ramieniu PAD chorzy otrzymywali w leczeniu podtrzymującym bortezomib w dawce 1,3 mg/m² co 2 tygodnie, a ramieniu drugim talidomid 50 mg dziennie do 2 lat (Tab. IV) [8]. W podsumowaniu okazało się, że w ramieniu z bortezomibem uzyskano wyższy odsetek CR 49% vs 34% w drugim ramieniu, ale również korzyść w PFS i, co najważniejsze, w OS [8]. Zwrócono uwagę na mniejszą toksyczność w ramieniu z bortezomibem, gdzie z powodu działań niepożądanych leczenie podtrzymujące odstawiono u 9% chorych, w porównaniu z 31% w ramieniu z talidomidem. Sonneveld i wsp. po obserwacji z medianą 41 miesięcy, potwierdzili korzystniejszy PFS i OS dla ramienia PAD z kontynuacją w leczeniu podtrzymującym bortezomibem podawanym co 2 tygodnie [8]. Co szczególnie ważne, wykazano istotną poprawę w zakresie PFS, ale również w OS w stosunku do chorych otrzymujących talidomid w podtrzymywaniu, odpowiednio 30 vs 13 miesięcy (p=0,004) i 54 vs 21 miesięcy (p=0,001) w grupie chorych szczególnie źle rokujących z hiperkreatyninemią > 2,0 mg/dl i podobną korzyść takiego postępowania u chorych z delecją 17p13 [8].

Palumbo i wsp. porównywali kombinację bortezomib-melfalan-prednizon-talidomid z kontynuacją w podtrzymywaniu bortezomib-talidomid (VMPT-VT) z kombinacją VMP u chorych, którzy nie byli kandydatami do transplantacji

(Tab. IV). W roku 2010 wykazali korzyść w zakresie PFS u chorych otrzymujących podtrzymywanie [4]. W randomizowanym badaniu III fazy na 511 chorych, gdzie w ramieniu badanych stosowano program VMPT (bortezomib 1,3 mg/m²/d co tydzień iv, melfalan, prednizon, talidomid), a następnie leczenie podtrzymujące VT, a w ramieniu porównawczym program VMP, wykazano wyższy odsetek CR w ramieniu badanych 38% vs 24% w ramieniu VMP (< 0,001) oraz wyższy PFS 56% vs 41% odpowiednio (P=0,008). Nie uzyskano jednak poprawy w OS [4]. Bortezomib w podtrzymywaniu był podawany w dawce 1,3 mg/m²/d co 2 tygodnie z talidomidem 50 mg dziennie do 2 lat [4]. W grupie badanej odnotowano większą toksyczność neurologiczną, kardiologiczną i hematologiczną. Autorzy zwracają jednak uwagę na znaczną redukcję toksyczności bortezomibu przy dawkowaniu raz w tygodniu, bez utraty skuteczności [4]. Taki sposób postępowania pozwala na wydłużenie czasu leczenia oraz wydłużenie czasu utrzymywania się remisji choroby. Analiza wyników tego badania po obserwacji z medianą 5 lat, które Palumbo i wsp. zaprezentowali na Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (American Society of Hematology; ASH) w Atlancie w roku 2012, potwierdziła znamienne przedłużenie przeżycia całkowitego u chorych leczonych VMPT-VT vs. VMP odpowiednio 59 vs 46% (p=0,04) [9].

Tabela IV – Wyniki prospektywnych badań klinicznych dotyczących stosowania bortezomibu w ramach leczenia podtrzymującego w szpiczaku plazmocytowym
Table IV – Results of prospective clinical trials on the use of bortezomib as a maintenance treatment of multiple myeloma

Autor, badanie	autoSCT	Bortezomib w indukcji	Podtrzymywanie	N	OS (%)	PFS (%)	PN (%)
PETHEMA Mateos i wsp. 2012 [7]	Nie	Tak	Bortezomib + prednizon	89	50 (51)	32 m. (51)	3
		Tak	Bortezomib + talidomid	89	69 (51)	39 m.* (51)	9
Palumbo i wsp. 2010 [4]	Nie	Tak	Bortezomib + talidomid	139	59 (51)*	56 (31)*	BD
		Nie	Obserwacja	139	46 (51)	41 (31)	BD
HOVON-65/GMMG-HD4 Sonneveld i wsp. 2012 [8]	Tak	Tak	Bortezomib	410		28 m.(3,51)	BD
		Nie	Talidomid	419	p = 0,049	35 m. (3,51)*	BD

autoSCT – autoprzeszczepienie komórek hematopoetycznych, N – liczba przypadków, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji, med. – mediana, m. – miesiąc, PN – polineuropatia obwodowa.

* Różnice znamienne statystycznie.

W badaniu na 49 chorych z zaawansowanym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano skuteczne leczenie z bortezomibem, a następnie podawano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² 2 razy w miesiącu z deksametazonem 20 mg dziennie w dniach 1.–2., 15.–16. odnotowano bardzo dobrą tolerancję leczenia z bardzo wysoką efektywnością z czasem do progresji 16 miesięcy i przeżyciem wolnym od progresji po roku – 61%. Nie odnotowano neurotoksyczności na poziomie ≥ 3 . stopnia [5].

Dla bortezomibu poszukuje się ciągle optymalnego sposobu dawkowania oraz drogi podawania w sposób dający możliwość wydłużonej terapii w przypadkach dobrej odpowiedzi początkowej. Konsekwencją tego sposobu myślenia była hipoteza wysunięta przez profesora Phillipa'a Moreau, który zauważył przypadkowo, że podanie bortezomibu poza naczynie krwionośne nie spowodowało istotnych działań niepożądanych. Fakt ten przesądził o próbie leczenia z podawaniem tego leku w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III celem potwierdzenia hipotezy o porównywalnym efekcie terapeutycznym przy podobnej toksyczności dla leku podawanego dożylnie i podskórnym [27]. Do udziału w badaniu rekrutowani byli chorzy z nawrotowym lub opornym, wydzielającym szpiczakiem plazmocytowym. Bortezomib był podawany w klasycznym schemacie z deksametazonem. Do badania włączono 222 chorych w 53 ośrodkach. Poziom ORR (*overall response rate*) oceniony po 8 cyklach leczenia wyniósł w obu ramionach 52%. Ta analiza już potwierdziła hipotezę o braku przewagi podawania dożylnego leku.

Najciekawsze wyniki dała jednak analiza objawów niepożądanych leczenia w obu grupach. Odnotowano tendencję do częstszego występowania objawów niepożądanych w stopniu ≥ 3 . dla ramienia z bortezomibem podawanym *iv* 70% w stosunku do ramienia A 57%, co spowodowało konieczność zakończenia leczenia odpowiednio u 27% i 22% chorych, a wymusiło konieczność redukcji dawki leku odpowiednio u 43 i 31% chorych na korzyść podawania bortezomibu *s.c.* [27].

Co jednak najważniejsze, częstość występowania jakichkolwiek objawów polineuropatii obwodowej, jak również polineuropatii 2. i 3. stopnia była znamienne niższa przy podawaniu bortezomibu podskórnym w porównaniu z dożylnym i wyniosła odpowiednio: 38, 24 i 6% vs 53, 41 i 16%. Toksyczność hematologiczna w obu ramionach była podobna [27].

W roku 2012 opublikowano uzupełnienie badania z bortezomibem podawanym podskórnym w porównaniu z postacią *iv* w szpiczaku plazmocytowym, wykazując brak różnic w PFS i OS w obu grupach chorych [28].

Podsumowanie

Taktyka leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego powinna polegać na wstępnym, maksymalnie efektywnym, a zarazem bezpiecznym postępowaniu indukująco-konsolidującym obejmującym kompilację najefektywniejszych chemioterapeutyków, z dalszym postępowaniem podtrzymującym już uzyskany efekt. Problem z wykreowaniem optymalnego leczenia podtrzymującego w MM polega na dużej

różnorodności biologii, a co za tym idzie objawów i przebiegu klinicznego tej choroby, ale również toksyczności dostępnych leków, szczególnie przy przewlekłym podawaniu. W ostatnich 7 latach opublikowano wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych obejmujących w swoim planie leczenie podtrzymujące z użyciem tak zwanych „nowych leków”: 9 badań z talidomidem [2, 3, 6, 10–17], 3 badania z lenalidomidem [18–20] oraz 3 badania z bortezomibem [3, 4, 7–9]. We wszystkich wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji u chorych pobierających conajmniej jeden z tych leków [2–20]. Najlepiej przebadanym lekiem jest talidomid, co wynika z dość długiego okresu, w jakim lek ten jest dostępny dla leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, ale również z jego stosunkowo niskiej ceny. W niektórych z badań wykazano poprawę przeżycia całkowitego po leczeniu podtrzymującym, obejmującym ten lek [6, 10, 15, 16], ale w większości nie udowodniono takiej korzyści dla chorych [2, 3, 11–14, 17]. Wydaje się, że przyczyna w dużej mierze leży w toksyczności tego leku w zakresie zakrzepicy żyłnej [10–13, 17] oraz uszkodzenia obwodowego układu nerwowego [11, 12, 15, 16] co nierzadko skutkowało przedwczesnym odstawianiem leczenia. W roku 2012 opublikowano wyniki 3 dużych badań z użyciem lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym [18–20]. W jednym z nich, gdzie lenalidomid był podawany chorym leczonym tym lekiem na wcześniejszym etapie terapii i następnie poddawany autoSCT, wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego [18]. Uwagę jednak zwraca istotny wzrost ujawniania wtórnych nowotworów złośliwych u chorych leczonych w podtrzymywaniu lenalidomidem, których częstość sięgała 7–8% [18–20].

W 2 na 3 randomizowanych badaniach z użyciem bortezomibu w podtrzymywaniu wykazano korzyść dla OS [8, 9]. W obu podawano bortezomib w czasie leczenia indukującego. W jednym leczenie dotyczyło chorych po autoSCT [8], a w drugi nieleczonych autoSCT [9]. W trzecim badaniu oba ramiona leczenia podtrzymującego zawierały bortezomib w połączeniu z talidomidem (tendencja do przewagi) lub z prednizonem [7]. W przewlekłym podawaniu bortezomibu obserwowanym problemem była neurotoksyczność [7], którą udawało się niwelować, zmniejszając częstotliwość dawkowania lub obniżając wartości poszczególnych dawek. Duże nadzieje na łatwiejsze kontynuowanie leczenia podtrzymującego z użyciem bortezomibu, nie tylko od strony technicznej, ale również z powodu znamiennej niższej neurotoksyczności, daje wprowadzenie podskórnej drogi podawania bortezomibu [27, 28]. Opierając się na wynikach dotychczasowych badań, profesor S. Vincent Rajkumar z Mayo Clinic z Minnesoty rekomenduje stosowanie leczenia podtrzymującego bortezomibem w dawce raz na tydzień podskórnym, w grupie chorych z MM w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka po autoSCT, ale również w przypadkach, w których odstąpiono od autoSCT, jeżeli chorzy otrzymali leczenie indukujące zawierające ten lek i było ono skuteczne [1].

Analizując poszczególne prace, można zauważyć bardzo duże różnice w ich konstrukcji, co utrudnia wyciąganie ogólnych wniosków. Zwraca uwagę jednak fakt, że wszystkie badane obecnie leki dają korzyść nie tylko dla PFS, ale w niektórych badaniach również dla OS, jeżeli są kontynuacją skutecznego leczenia indukująco-konsolidującego

opartego na tych samych lekach. Problemem pozostaje kwestia takiego sposobu dawkowania i bardzo skrupulatnego monitorowania przebiegu leczenia, który dawałby szansę zapobiegnięcia istotnej toksyczności. Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (*International Myeloma Working Group; IMWG*) w publikacji z roku 2012 nie zaleca obowiązkowego stosowania leczenia podtrzymującego w szpiczaku plazmocytowym [29]. Leczenie podtrzymujące należy rozważać u poszczególnych chorych indywidualnie, biorąc pod uwagę przebieg leczenia u każdego chorego, obejmujący odpowiedź na poszczególne programy chemioterapii, obciążenie innymi schorzeniami oraz oczywiście dostępność leków. Wyniki badań randomizowanych dotyczące leczenia chemioterapeutycznego w szpiczaku plazmocytowym, nie pozostawiają wątpliwości, że podawanie leczenia podtrzymującego może przedłużyć życie wolne od choroby, a nawet przeżycie całkowite.

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.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:78-88.
- [2] Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). 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;115:1113-1120.
- [3] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al., on behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- [4] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, 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;28:5101-5109.
- [5] Benevolo G, Larocca A, Gentile M, Pregno P, Gay F, Botto B, et al. The efficacy and safety of bortezomib and dexamethasone as a maintenance therapy in patients with advanced multiple myeloma who are responsive to salvage bortezomib-containing regimens. *Cancer* 2011;117:1884-1890.
- [6] Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Piersantelli MN, Gentili S, Galièni P, et al. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol* 2008;144:653-659.
- [7] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012;120:2581-2588.
- [8] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.
- [9] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D. Overall Survival Benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance with Bortezomib-Thalidomide (VMPT-VT) Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120:200.
- [10] Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, 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.
- [11] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
- [12] Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Haessler J, Crowley J, et al. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br J Haematol* 2008;141:433-444.
- [13] Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, 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.
- [14] Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2012;87:948-952.
- [15] Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, Hajek R, Labar B, Egyed M, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2010;95:1548-1554.

- [16] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-3294.
- [17] Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: Meta analysis. *Leuk Res* 2012;36:1016-1021.
- [18] McCarthy P, Owzarb K, Hofmeister C, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-1781.
- [19] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
- [20] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-1769.
- [21] Cohen HJ, Bartolucci AA, Forman WB, Silberman HR. Consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: randomized comparison of a new approach to therapy after initial response to treatment. *J Clin Oncol* 1986;6:888-899.
- [22] Belch A, Shelley W, Bergsagel D, Wilson K, Klimo P, White 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.
- [23] Berenson J, Crowley J, Grogan T, Zangmeister J, Briggs AD, Mills GM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002;99:3163-3168.
- [24] Shustik C, Belch A, Robinson S. 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.
- [25] 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.
- [26] Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy or multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020-1034.
- [27] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
- [28] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, van de Velde H, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1925-1928.
- [29] Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003-3015.