

## Czy młodym chorym na szpiczaka plazmocytozowego z wysokim ryzykiem należy proponować przeszczepy allogeniczne — głos na TAK

Sebastian Giebel

Rokowanie chorych na szpiczaka plazmocytozowego na przestrzeni ostatnich dwóch dekad uległo znacznej poprawie. Pomimo tego transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych pozostaje jedyną metodą dającą szansę wyleczenia. Opcja ta powinna więc być rozważona u pacjentów młodszych, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka, definiowanego na podstawie zrewidowanej wersji międzynarodowego wskaźnika prognostycznego. Kwalifikacja, jak i wybór sposobu przygotowania muszą mieć jednak charakter zindywidualizowany, z uwzględnieniem doświadczenia ośrodka.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 4: 245–247

**Słowa kluczowe:** szpiczak plazmocytozowy, allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych, kondycjonowanie

Rokowanie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (MM — *multiple myeloma*) na przestrzeni ostatnich dwóch dekad uległo znacznej poprawie [1]. Wynika to między innymi z wprowadzenia leków immunomodulujących, takich jak talidomid, lenalidomid, pomalidomid oraz inhibitorów proteasomu: bortezomibu i karfilzomibu. Skojarzenia tych leków na etapie indukcji pozwalają na uzyskanie dużego odsetka całkowitych i częściowych remisji. Z kolei głębokość odpowiedzi przekłada się na dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (PFS — *progression-free survival*) i całkowitego przeżycia (OS — *overall survival*) [1]. Efekt ten może zostać wzmocniony poprzez zastosowanie terapii wysokodawkowej, zwykle melfalanu, w dawce łącznej 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, co wymaga wsparcia transplantacją autologiczną komórek krwiotwórczych (autoHCT — *autologous hematopoietic cell transplantation*). AutoHCT pozostaje standardem postępowania u chorych młodszych, umownie poniżej 65 roku życia [2]. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że wykonanie podwójnej autoHCT może

przyczynić się do dalszego wydłużenia czasu OS, jakkolwiek kwestia ta pozostaje przedmiotem kontrowersji [3]. Wyniki metaanalizy trzech badań klinicznych wskazują ponadto, że podtrzymywanie z zastosowaniem lenalidomidu korzystnie wpływa na przeżycie [4].

Pomimo znacznego postępu w zakresie farmakoterapii, MM jest wciąż uważany za chorobę niewyleczalną. Po różnym czasie trwania odpowiedzi niemal nieuchronnie dochodzi do progresji, a skuteczność kolejnych linii leczenia jest coraz mniejsza. Rokowanie chorych co do PFS i OS można szacować m.in. z wykorzystaniem zrewidowanego międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (R-ISS — *Revised-International Scoring System*) [5]. Uwzględnia się w nim stężenie  $\beta$ -2-mikroglobuliny oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, a także cechy kariotypowe komórek nowotworowych. Wykazano, że mediana PFS dla chorych z wartościami R-ISS I, II i III wynosi odpowiednio 66, 42 i 29 miesięcy [5]. Z kolei mediana OS w przypadku R-ISS = III wynosi 42 miesiące [5]. W nowszej analizie Kastritisa

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

**Artykuł w wersji pierwotnej:**

Giebel S. Should young patients with high-risk multiple myeloma be offered allogeneic transplants? A vote in favour. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 202–204.

Należy cytować wersję pierwotną.

i wsp. mediana ta wyniosła zaledwie 27 miesięcy [6]. O ile czas ten może być uznany za satysfakcjonujący w odniesieniu do chorych w podeszłym wieku, o tyle dla pacjentów młodszych jest on trudny do zaakceptowania. MM jest co prawda chorobą typową dla wieku starszego, jego rozpoznanie zdarza się też jednak u 30-, a nawet 20-latków. Jurczynszyn i wsp. opublikowali analizę obejmującą 173 chorych w wieku 21–40 lat i 916 pacjentów w wieku 41–60 lat [7]. Prawdopodobieństwo OS po 10 latach wyniosło odpowiednio 56% i 39%. Było ono jednak znamienne gorsze u chorych z ISS = II lub III, bez różnic zależnych od grupy wiekowej. Co więcej, wykazano, że u pacjentów młodszych częściej występują niekorzystne zmiany cytogenetyczne [7]. Powyższe dane wskazują na konieczność poszukiwania bardziej radykalnej strategii leczenia młodszych chorych na MM, szczególnie jeśli występują u nich czynniki ryzyka związane z krótszym oczekiwanym czasem PFS i OS.

Jedyną metodą terapeutyczną, dającą szansę wyleczenia chorych na MM, jest transplantacja allogenicznym komórkom krwiotwórczym (alloHCT — *allogeneic hematopoietic cell transplantation*). Oferuje ona możliwość zastosowania mieloablacyjnych dawek chemioterapii lub napromieniania, zwanych kondycjonowaniem, bez ryzyka retransplantacji komórek nowotworowych. Skuteczność alloHCT wynika też z reakcji przeszczep-przeciw-szpiczakowi, której efektem są obecne w materiale przeszczepowym alloreaktywne limfocyty T. Mogą one wyeliminować z organizmu biorcy resztkowe komórki szpiczaka, przyczyniając się do wyleczenia. Współcześnie prawie dla każdego pacjenta można zidentyfikować potencjalnego dawcę. Może nim być zgodne w zakresie HLA rodzeństwo, dobrany dawca niespokrewniony, ale też dawca rodzinny zgodny w tylko jednym haplocyfie HLA.

Niestety, procedura alloHCT jest związana z bardzo dużym ryzykiem powikłań, w tym zagrażających życiu. Dotyczy to zarówno toksyczności kondycjonowania, powikłań infekcyjnych wynikających z długiego stanu immunosupresji, jak też choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi, będącej wyrazem alloreaktywności limfocytów dawcy wobec zdrowych komórek biorcy. W historycznych analizach ryzyko śmiertelności zależnej od procedury (TRM — *transplant-related mortality*) po transplantacjach z kondycjonowaniem mieloablacyjnym sięgało 40% [8]. Należy jednak zaznaczyć, że byli to chorzy w późnych stadiach zaawansowania choroby, u których stosowano wcześniej wiele linii terapii, z licznymi schorzeniami współistniejącymi. Pod koniec XX wieku opracowano alternatywne sposoby przygotowania o zredukowanej intensywności. Kondycjonowanie miało tu przede wszystkim umożliwić wszczep, przy założeniu, że reakcja przeszczep-przeciw-szpiczakowi będzie wystarczająca do uzyskania wyleczenia. Udało się w ten sposób znacznie ograniczyć TRM, ryzyko progresji było jednak istotnie większe w porównaniu z transplantacjami z przygotowaniem mieloablacyjnym [8]. Kolejnym krokiem były transplantacje

tandemowe, w których w pierwszym etapie wykonywano autoHCT w celu maksymalnej redukcji masy nowotworu, a następnie alloHCT z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Przeprowadzono szereg prospektywnych badań klinicznych, w których porównano tę strategię z tandemową autoHCT. W dwóch badaniach wykazano przewagę auto-alloHCT nad auto-autoHCT w odniesieniu do PFS i OS, podczas gdy w pozostałych pięciu takiej zależności nie stwierdzono [9]. Metaanaliza tych badań nie doprowadziła do sformułowania jednoznacznych wniosków [9].

Biorąc pod uwagę historyczne doświadczenia wskazujące na nadmierną toksyczność tradycyjnych protokołów mieloablacyjnych i niewystracającą skuteczność alloHCT ze zredukowaną intensywnością kondycjonowania, celowe wydaje się poszukiwanie „trzeciej drogi”, tj. przygotowania o potencjale mieloablacyjnym, które jednak cechowałyby się lepszą tolerancją. W Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach opracowano nowy protokół, mogący spełniać te warunki. Jest on oparty na strategii tandemowej: auto-alloHCT. W procedurze autoHCT stosowany jest melfalan w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Po około trzech miesiącach wykonywana jest alloHCT z kondycjonowaniem obejmującym bendamustynę w skojarzeniu z napromienianiem szpiku całego ciała (TMI — *total marrow irradiation*). TMI wykonuje się z użyciem helikalnej tomoterapii, stosując w kolejnych dniach trzy frakcje po 4 Gy, tj. łącznie 12 Gy. Jest to dawka mieloablacyjna, skoncentrowana jednak na szkieletce, czyli naturalnej lokalizacji komórek MM. Z kolei dawka na narządy z założenia wolne od choroby, tj. płuca, serce, wątrobę, przewód pokarmowy, jest bardzo ograniczona. Wstępne doświadczenia obejmujące 14 leczonych w ten sposób chorych w wieku 28–55 lat wskazują na dobrą tolerancję i brak TRM, przy prawdopodobieństwie PFS po 2 latach wynoszącym 78% (dane niepublikowane).

Podsumowując, alloHCT pozostaje jedyną opcją dającą szansę wyleczenia chorych na MM. U chorych młodszych wskazania powinny być ustalane indywidualnie, z uwzględnieniem czynników ryzyka niepowodzenia konwencjonalnej farmakoterapii, ale też nastawienia pacjenta i doświadczenia ośrodka. Celowe jest poszukiwanie form kondycjonowania o zmniejszonej toksyczności przy zachowanym potencjale mieloablacyjnym. W przyszłości nowe formy immunoterapii komórkowej, np. stosowanie limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym, mogą stanowić bezpieczniejszą i potencjalnie skuteczniejszą alternatywę [10].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel**

Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice

e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 22 września 2018 r.

Na podstawie wystąpienia podczas VI Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology* „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 6–7 kwietnia 2018 r.

### Piśmiennictwo

1. Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM i wsp. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 693–699.
2. Giralt S, Garderet L, Durie B i wsp. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 2039–2051.
3. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P i wsp. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: D004626.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT i wsp. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279–3289.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S i wsp. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863–2869.
6. Kastritis E, Terpos E, Roussou M i wsp. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2017; 102: 593–599.
7. Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I i wsp. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21–40 years versus 41–60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol* 2016; 175: 884–891.
8. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B i wsp. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109: 3588–3594.
9. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 562–567.
10. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Front Immunol* 2018; 9: 1821.