

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii iksazomib–lenalidomid–deksametazon w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego wysokiego ryzyka cytogenetycznego — wyniki badania obserwacyjnego Polskiej Grupy Szpiczakowej

Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study

Marek Hus¹, Aneta Szudy-Szczyrek¹, Michał Mielnik¹, Paweł Leszek Bernatowicz²,
Jarosław Piszcz², Agnieszka Druzd-Sitek³, Maria Czyżewska⁴,
Maciej Putowski⁵, Krzysztof Giannopoulos⁵

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Hus M, Szudy-Szczyrek A, Mielnik M et al. Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Przeżycie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (MM) istotnie się poprawiło w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu (PI) czy leki immunomodulujące (ImiD). Nadal jednak jest to choroba nieuleczalna, a przebieg kliniczny — bardzo różnorodny.

Grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu są pacjenci z opornym/nawrotowym MM (RRMM), u których są obecne zdefiniowane niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne — *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*. Spośród nowych obecnie stosowanych terapii duże nadzieje budzi trójkowy schemat iksazomib–lenalidomid–deksametazon (IRd).

W pracy dokonano analizy przypadków chorych z rozpoznaniem RRMM o wysokim ryzyku cytogenetycznym, u których w leczeniu zastosowano schemat chemioterapii IRd. Dodano również opis przypadku o agresywnym przebiegu klinicznym, bez znanych danych cytogenetycznych. Dane zebrano z czterech ośrodków w Polsce w ramach obserwacyjnego badania Polskiej Grupy Szpiczakowej. Wyniki wstępnej obserwacji wskazują na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii IRd u chorych z RRMM wysokiego ryzyka.

Słowa kluczowe: iksazomib, lenalidomid, wysokie ryzyko, cytogenetyka, oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytoowy

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 25–35

Adres do korespondencji: Krzysztof Giannopoulos, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20–093 Lublin, tel. +48 81 448 66 32, faks +48 81 448 66 34, e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com

Abstract

The survival of patients with multiple myeloma (MM) has significantly improved in recent years due to the introduction of new drugs such as proteasome inhibitors (PI) or immunomodulatory drugs (ImiDs). However, MM is still an incurable condition, with very variable clinical course.

*The group of patients with especially poor prognosis are individuals with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) with specific cytogenetic disorders — *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*. Among the therapies that are currently in use the ixazomib–lenalidomide–dexamethasone (IRd) is considered as a candidate to improve outcome.*

In this study, we analyzed the cases of patients diagnosed with high-risk molecular RRMM, who have been treated with the IRd chemotherapy regimen. An aggressive case report with no known cytogenetic data was also added. The data was collected from four centers in Poland as part of the Polish Myeloma Group observational study.

The results suggest high efficacy and good safety profile of IRd therapy in patients with RRMM and unfavorable cytogenetics.

Key words: ixazomib, lenalidomide, high risk, cytogenetic, relapsed/refractory multiple myeloma

Hematologia — Edukacja 2021; 12, 1, 1: 25–35

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (MM, *multiple myeloma*; PCM, *plasma cell myeloma*) jest przewlekłą, nieuleczaną chorobą nowotworową charakteryzującą się klonalnym rozrostem plazmocytów nowotworowych, zdolnych do wytwarzania patologicznego białka monoklonalnego. Przebieg kliniczny jest bardzo różnorodny, a szacowane przeżycie wynosi od 2 do ponad 10 lat. Nawrót choroby jest problemem powszechnym, nawet po osiągnięciu całkowitej remisji. Każde przebyte leczenie, niszcząc kłony lekowrażliwe, sprzyja selekcji klonów agresywnych o skumulowanych aberracjach genetycznych. W przypadkach chemiooporności szanse na uzyskanie odpowiedzi klinicznej są relatywnie niewielkie [1].

Do najważniejszych czynników wpływających na rokowanie u pacjentów z MM należą zdefiniowane nieprawidłowości cytogenetyczne. Do aberracji „wysokiego ryzyka” wykrywanych rutynowo metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) zalicza się translokacje *t(4;14)*, *t(14;16)*, *t(14;20)*, delecję chromosomu 17p [*del(17p)*], hipodiploidię oraz amplifikację 1q21 [2–5].

Spośród całej populacji chorych z MM niewątpliwie — jako grupa o szczególnie niekorzystnym rokowaniu — wyróżnia się grupa z postacią oporną/nawrotową (RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*) obciążona niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi. Kluczowym dla takich pacjentów staje się dobór odpowiedniej terapii. Strategie

leczenia, które okazały się obiecujące, obejmują połączenie inhibitora proteasomu (PI, *proteasome inhibitor*) z lenalidomidem/pomalidomidem, podwójne autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub połączenie immunoterapii z ze stosowaniem lenalidomidu/pomalidomidu [6]. Niemniej istnieje potrzeba dodatkowych aktywnych opcji terapeutycznych, w tym schematów, które pozwolą na długotrwałe leczenie i dłuższą kontrolę choroby. Spośród nowych obecnie stosowanych opcji duże nadzieje budzi trójlekowy schemat icksazomib–lenalidomid–deksametazon (IRd).

Iksazomib jest pierwszym doustnym PI, który w połączeniu z lenalidomidem–deksametazonem (Rd) został zarejestrowany do leczenia pacjentów z MM po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia [7]. W badaniu rejestracyjnym TOURMALINE-MM1 iksazomib przyniósł znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free-survival*) choroby (mediana PFS 20,6 vs. 14,7 miesiąca) i wyższy odsetek odpowiedzi, z ograniczoną dodatkową toksycznością. Co szczególnie interesujące, dzięki stosowanemu leczeniu uzyskano wyrównanie wyników u chorych cechujących się wysokim i standardowym ryzykiem cytogenetycznym [8].

Obecnie w Polsce iksazomib jest dostępny dla chorych w ramach programu wczesnego dostępu. W pracy przedstawiono pierwsze polskie obserwacje kliniczne dotyczące chorych z rozpoznaniem RRMM, u których zastosowano schemat chemioterapii IRd.

Studium przypadków klinicznych

Przypadek 1.

Mężczyzna w wieku 73 lat, z drugim nawrotem szpiczaka plazmocytozowego/choroby łańcuchów lekkich lambda i mnogimi aberracjami cytogenetycznymi (del 17p, amp 1q21)

W grudniu 2016 roku 68-letni mężczyzna został przyjęty na oddział wewnętrzny szpitala rejonowego z powodu narastającego osłabienia oraz objawów nasilenia niewydolności krążenia. W wywiadzie rozpoznano chorobę wrzodową żołądka, uchyłki i polip esicy, utrwalone migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze. W ciągu ostatnich 3 miesięcy pacjent był hospitalizowany z powodu zatoru lewej tętnicy podkolanowej oraz zapalenia lewego płuca i posocznicy spowodowanej przez *Staphylococcus aureus*. W ramach leczenia wykonano zabieg embolektomii i stosowano intensywną antybiotykoterapię. Chory przewlekłe przyjmował pantoprazol, telmisartan, enoksaparynę, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, spironolakton i furosemid. W 2020 roku, z powodu niedokrwistości syderopenicznej, otrzymał parenteralną suplementację żelaza.

Przy przyjęciu, w badaniach dodatkowych, stwierdzono umiarkowaną niedokrwistość makrocytarną (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,3 g/dl, średnia objętość krwinki czerwonej [MCV, *mean corpuscular volume*] 95,0 fl), obniżone stężenie żelaza (Fe 40,23 µg/dl), podwyższoną wartość ferrytyny (431,1 ng/ml) i wysokie stężenie białka C-reaktywnego ([CRP, *C-reactive protein*] 98,9 mg/l). Na podstawie wykonanych badań obrazowych, tj. endoskopii przewodu pokarmowego oraz tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i jamy brzusznej, nie stwierdzono ewidentnej przyczyny niedokrwistości. Wykonano diagnostyczną trepanobiopsję szpiku kostnego.

W uzyskanym trepanobiopunktacie opisano szpik średniobogatomórkowy (20–40% powierzchni jamek), prawidłowe układy hematopoetyczne o znacznie zmniejszonej liczebności, wśród utkania szpiku obfite śródmiąższowe nacieki z plazmocytozów (CD138+, łańcuchy lekkie immunoglobulin lambda+, kappa-) stanowiące około 80% wszystkich komórek.

Chorego skierowano do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie w celu uzupełnienia diagnostyki i rozpoczęcia leczenia. W elektroforezie białek surowicy nie potwierdzono obecności białka monoklonalnego, odnotowano natomiast znacznie podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lekkich lambda (FLC, *free light chain*)

w surowicy, wynoszące 5095,37 mg/l, przy stosunku stężeń łańcuchów lambda/kappa 622 mg/l. W badaniu CT kośćca stwierdzono uogólnioną poroż struktur kostnych oraz obecność rozszaniach zmian osteolitycznych (największa o wymiarach 18 × 13 mm) w kościach pokrywy czaszki, kręgosłupa szyjnego, piersiowego, w kościach udowych, piszczelowych i strzałkowych. Ustalono rozpoznanie MM/choroby łańcuchów lekkich lambda w stadium zaawansowania II według skali Durie-Salmona, II według Międzynarodowego Indeksu Prognozytycznego (ISS, *International Staging System*).

Chorego zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii bortezomib–cyklofosfamid–deksametazon (VCD). Leczenie rozpoczęto w lutym 2017 roku, w standardowych dawkach: 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 500 mg/m² cyklofosfamidu w dniach 1. i 8., 40 mg deksametazonu w dniach 1.–4. i 8.–11., w 28-dniowych cyklach. Równocześnie podjęto leczenie wspomagające z zastosowaniem kwasu zolendronowego oraz profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową (sulfametoksazol + trimetoprim, acyklowir). W trakcie leczenia zaobserwowano wzrosty glikemii do 300 mg/dl, co stanowiło o konieczności wdrożenia insulinoterapii oraz redukcji dawki deksametazonu do 12 mg w dniach 1.–2., 4.–5., 8.–9. i 11.–12. Po 6 cyklach leczenia odnotowano bardzo dobrą częściową remisję choroby (VGPR, *very good partial response*), ze spadkiem stężenia FLC lambda w surowicy do 455,52 mg/l (ok. 91%). W sierpniu 2017 roku wykonano diagnostyczną koronarografię, a następnie angioplastykę prawej tętnicy wieńcowej (PTCA RCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty right coronary artery*) z implantacją stentu metalowego (BMS, *bare-metal stent*). Ze względu na choroby współistniejące odstąpiono od procedury autotransplantacji szpiku kostnego (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zważywszy na rozwój powikłań zapalnych (infekcja gardła, zapalenie płuc) oraz hipogammaglobulinemię (IgG 3,3 g/l, IgM 0,25 g/l, IgA 0,5 g/l), zdecydowano o zakończeniu leczenia w październiku 2017 po 7. cyklu chemioterapii, rozpoczęciu suplementacji immunoglobulin oraz ścisłej obserwacji.

W styczniu 2018 roku, zaledwie po 3 miesiącach od zakończenia chemioterapii według schematu VCD, stwierdzono progresję choroby (PD, *progression disease*), wzrost stężenia FLC lambda do 1036,61 mg/l. Podjęto leczenie drugiego rzutu według chematu talidomid–deksametazon (TD). Stosowano talidomid w dawce 100 mg/dobę, deksametazon w dawce 12 mg w dniach 1.–4., w trakcie 28-dniowych cykli leczenia. W przebiegu terapii

zaobserwowano rozwój polineuropatii w stopniu 3. według NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Leczenie zakończono w grudniu 2018 roku, po zakończonych 10 cyklach, uzyskując stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Uzyskano obniżenie stężenia FLC lambda do 674,0 mg/l (ok. 35%).

W lutym 2018 roku odnotowano zwiększenie stężenia FLC lambda do 1204,6 mg/l. Chory zgłaszał pogorszenie stanu ogólnego, osłabienie. W badaniach dodatkowych ponownie obserwowano niedokrwistość (Hb 10,5 g/dl). W związku z agresywnym przebiegiem, krótkimi okresami remisji choroby zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki o badanie cytogenetyczne szpiku kostnego. Chorego zakwalifikowano do kolejnej linii chemioterapii według schematu lenalidomid–deksametazon (Rd). Zalecono lenalidomid w dawce 25 mg/dobę, deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1.–4., 8.–11. i 15.–18., w trakcie 28-dniowych cykli. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono złożone zaburzenia molekularne, delecję genu *TP53* w 36% oraz amplifikację genu *CKS1B* (*locus* 1q21) w 100% ocenianych plazmocytów. Z powodu takiej sytuacji wystosowano wnioski o leczenie icksazomibem w ramach programu wczesnego dostępu do leku. Iksazomib dołączono do terapii w 2. cyklu leczenia Rd w dawce 4 mg w dniach 1., 8. i 15. Kontynuowano podaż podskórnych preparatów immunoglobulin. W przebiegu leczenia odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc w stopniu 3. Obserwowano zmniejszenie nasilenia polineuropatii obwodowej do stopnia 1. w zakresie kończyn dolnych. Od 6. cyklu leczenia zdecydowano o redukcji dawkowania lenalidomidu do 15 mg/dobę. Za pomocą stosowanego leczenia uzyskano kontrolę choroby na poziomie SD. Najgłębszą odpowiedź odnotowano po 4. cyklu leczenia, obniżenie stężenia FLC lambda do 614,52 mg/l (o ok. 49%). Chory otrzymał łącznie 12. cykli leczenia. W maju 2020 roku stwierdzono progresję, wzrost wartości FLC lambda do 1090,0 mg/l. Pacjent jest poddany kolejnej linii chemioterapii według schematu pomalidomid–deksametazon (Pd).

Przypadek 2.

Mężczyzna w wieku 73 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytowego IgG kappa (del 17p)

W czerwcu 2017 roku 72-letni mężczyzna z gammopatią monoklonalną został przyjęty do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie w celu rozszerzenia diagnostyki. Pacjent zgłaszał obserwowane od ostatnich kilku miesięcy osłabienie, okresowo poty nocne i bóle

kostne. Około 5 miesięcy wcześniej chory był hospitalizowany z powodu zapalenia prawego płuca na oddziale chorób wewnętrznych szpitala rejonowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas łagodną niedokrwistość normocytarną (Hb ~11,5 g/dl), odczyn Biernackiego (OB) około 100 mm/h oraz obecność białka monoklonalnego IgG kappa w surowicy (białko M 3,06 g/dl w styczniu 2017 r.). Chory leczyl się przewlekłe z powodu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych potwierdzono niedokrwistość (Hb 11,3 g/dl), odnotowano natomiast prawidłowe stężenia wapnia (Ca 2,17 mmol/l) i kreatyniny (0,9 mg/dl). W elektrofozie białek surowicy był obecny wyraźny pik białka M IgG kappa o stężeniu 3,79 g/dl, stężenie FLC kappa w surowicy wynosiło 52,06 mg/l, a stosunek łańcuchów kappa/lambda — 24,56. W aspiracie szpiku kostnego stwierdzono zwiększony odsetek komórek plazmatycznych wykazujących ekspresję łańcuchów lekkich kappa w ocenie immunofenotypowej — około 20%. W wykonanej CT układu kostno-szkieletowego uwidoczniono cechy osteoporozy z rozsianymi ogniskami osteolitycznymi (największa o wymiarach 20 mm) w obrębie kręgów kręgosłupa, w prawej kości udowej, w lewej kości ramiennej oraz w kościach stopy. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono delecję genu *TP53* — 8%. Ostatecznie ustalono rozpoznanie MM IgG kappa w stadium zaawansowania III według skali Durie-Salmona, II według ISS.

Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii według schematu bortezomib–talidomid–deksametazon (VTD). Leczenie rozpoczęto w lipcu 2017 roku. Stosowano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. i 11.; talidomid w dawce 100 mg/dobę, deksametazon 20 mg w dniach 1.–4. i 8.–11., w trakcie 28-dniowych cykli leczenia. Zalecono profilaktykę przeciwzakrzepową (enoksaparynę podskórnie [*s.c.*, *subcutaneous*]), przeciwwirusową (acyklowir), przeciwbakteryjną (sulfametoksazol + trimetoprim) oraz leczenie wspomagające pamidronianem disodowym. W trakcie leczenia obserwowano okresowo neutropenię w stopniu 3, zaparcia, obrzęki obwodowe i polineuropatię obwodową. Stosowano leki działające objawowo, od 4. cyklu zdecydowano o zmniejszeniu dawki deksametazonu do 10 mg w dniach 1.–4. i 8.–11. Leczenie zakończono po 5. cyklu ze względu na polineuropatię w stopniu 3. według NCI CTCAE, uzyskując częściową remisję (PR, *partial remission*), obniżenie stężenia białka M do 0,49 g/dl (ok. 87%). Chorego

nie kwalifikowano do auto-HSCT ze względu na zaawansowany wiek oraz choroby towarzyszące.

W październiku 2018 roku stwierdzono PD, wzrost białka M IgG kappa do 1,09 g/dl. W kontrolnych podstawowych badaniach laboratoryjnych nie obserwowano istotnych odchyśleń. Chory nie skarżył się na dolegliwości. Istotnie wycofały się objawy polineuropatii, aktualnie oceniano je na zaburzenia stopnia 1. w zakresie kończyn dolnych. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii drugiej linii według schematu IRd. Zalecono dawkowanie: 4 mg iksazomibu w dniach 1., 8. i 15, 25 mg lenalidomidu w dniach 1.–21., 20 mg deksametazonu w dniach 1., 8., 15. i 22. Kontynuowano profilaktykę przeciwwzakrzepową, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną oraz leczenie pamidronianem disodowym. Tolerancja leczenia bardzo dobra. Pacjent dotychczas otrzymał 12 cykli chemioterapii. Od 8. cyklu IRd utrzymuje się bardzo dobra odpowiedź kliniczna (VGPR), w elektroforezie białek surowicy profil oligoklonalny, FLC w normie. Nie obserwowano dotychczas powikłań leczenia.

Przypadek 3.

Kobieta 72-letnia z nawrotem szpiczaka plazmocytozowego/choroby łańcuchów lekkich lambda (del 17p) z ciężką niewydolnością nerek

W czerwcu 2017 roku do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie została przyjęta 70-letnia pacjentka obciążona licznymi chorobami przewlekłymi, w średnim stanie ogólnym (3. stopień sprawności wg ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*]), z głęboką niedokrwistością (Hb ~7,0 g/dl) wymagającą przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), z przewlekłą ciężką niewydolnością nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ~15 ml/min), towarzyszącym białkomoczem, w celu rozszerzenia diagnostyki.

W wywiadzie stwierdzono około pół roku wcześniej zawał serca, stan po angioplastyce gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (PCI LAD, *percutaneous coronary intervention left anterior descending*) z implantacją stentu uwalniającego lek (DES, *drug-eluting stent*) o działaniu przeciwproliferacyjnym powikłane zaburzeniami rytmu serca o charakterze migotania komór i nagłym zatrzymaniem krążenia. W ostatnich 3 miesiącach u chorego występowały znaczne osłabienie i zmniejszenie masy ciała około 15 kg. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano stopniowe pogarszanie parametrów funkcji nerek (kreatynina ~5 mg/dl, eGFR ~10–15 ml/min), białkomocz i niedokrwistość, OB do 120 mm/h.

W elektroforezie białek surowicy nie potwierdzono obecności białka monoklonalnego, odnoto-

wano natomiast znacznie podwyższone stężenie FLC lambda — 5529,43 mg/l, przy stosunku stężeń łańcuchów lambda/kappa około 265. W aspiracie szpiku kostnego stwierdzono zwiększony odsetek komórek plazmatycznych wykazujących ekspresję łańcuchów lekkich lambda w ocenie immunofenotypowej — około 38%. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono delecję genu *TP53* — 100%. W wykonanej CT układu kostno-szkieletowego uwidoczniono cechy osteoporozy z pojedynczymi ogniskami osteolitycznymi. Ostatecznie ustalono rozpoznanie MM/choroby łańcuchów lekkich lambda w stadium zaawansowania III według skali Durie-Salmona, III według ISS.

Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii według schematu VCD. Leczenie rozpoczęto w lipcu 2017 roku, w dawkach 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 375 g/m² cyklofosfamid w dniach 1. i 8., 20 mg deksametazonu w dniach 1.–4., 8.–11., w trakcie 28-dniowych cykli. Równocześnie podjęto profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową (sulfametoksazol + trimetrim, acyklowir) oraz kontynuowano leczenie przeciwpierwicienne (klopidogrel).

W 4. dniu 1. cyklu VCD doszło do nagłego pogorszenia się stanu ogólnego. Pacjentka zgłosiła ból w klatce piersiowej po lewej stronie, promieniujący do barków i łopatki, oraz wymioty. W wykonanym zapisie elektrokardiograficznym (EKG) zaobserwowano obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V5–V6, a w badaniach laboratoryjnych — narastanie stężeń troponiny sercowej. Chorą z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego przeniesiono do kliniki kardiologii. Ostatecznie rozpoznano zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevated myocardial infarction*) i wykonano skuteczną angioplastykę pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM, *left main coronary*) z implantacją DES uwalniającego lek o działaniu przeciwproliferacyjnym.

Po ustabilizowaniu stanu klinicznego chorą ponownie konsultowano hematologicznie w 14. dobie po zabiegu. Zadecydowano o kontynuacji chemioterapii VCD ze zredukowaną dawką deksametazonu do 8 mg podawanych doustnie (*p.o.*, *per os*) w dniach 1.–4. i 8.–11. Po zakończonym 1. cyklu leczenia odnotowano PR, obniżenie stężenia FLC lambda do 2581,22 mg/l (~53,3%). W przebiegu leczenia obserwowano okresowo niedokrwistość, wymagającą przetoczeń kkcz (raz/2 mies.), oraz polineuropatię w stopniu 2. według kryteriów NCI CTCAE. Uzyskano stabilizację parametrów nerkowych (eGFR ~15–20 ml/min) z zachowaną diurezą, bez zaburzeń elektrolitowych. Pacjentka

nie wymagała dializoterapii. Łącznie otrzymała 8 cykli chemioterapii VCD. Leczenie zakończono w czerwcu 2018 roku, uzyskując VGPR z redukcją stężenia FLC lambda do 73,6 mg/l (~98,6%).

Nawrót choroby stwierdzono wkrótce, po upływie 4 miesięcy od zakończenia leczenia nastąpił 3-krotny wzrost stężenia FLC lambda — do 238,8 mg/l. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano umiarkowaną niedokrwistość (Hb 8–9 g/dl) oraz cechy przewlekłej ciężkiej niewydolności nerek (eGFR ~15–20 ml/min). Pacjentka nie skarżyła się na istotne dolegliwości. Stan sprawności oceniono na 2. w skali ECOG. W październiku 2018 rozpoczęto chemioterapię drugiej linii według schematu IRd, w zredukowanych dawkach ze względu na choroby współistniejące. Zalecono dawkowanie: 3 mg icksazomibu w dniach 1., 8. i 15., 5 mg lenalidomidu w dniach 1.–21., 8 mg deksametazon w dniach 1., 8., 15. i 22. Stosowano profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową oraz kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwe (kwas acetylosalicylowy). W przebiegu leczenia obserwowano nawracające infekcje dróg moczowych, zapalenie płuc wymagające hospitalizacji oraz niedokrwistość wymagającą przetoczeń kkcż średnio raz na 2 miesiące. Nie obserwuje się pogorszenia funkcji nerek czy układu krążenia. Diureza była zachowana, nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych, eGFR wynosił około 20 ml/min, w kontrolnym badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) miała wartość około 58%. Od 6. cyklu leczenia utrzymuje się odpowiedź kliniczną na poziomie VGPR z redukcją FLC nie mniejszą niż 90%. Pacjentka otrzymała dotychczas 18 cykli chemioterapii IRd. Leczenie jest kontynuowane.

Przypadek 4.

Mężczyzna w wieku 55 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytowego z następczą, kolejną autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych (del 17p)

W październiku 2011 roku do Kliniki Hematologii USK w Białymstoku przyjęto 49-letniego mężczyznę, bez dotychczasowego wywiadu chorób przewlekłych, w celu diagnostyki w kierunku MM. Chory przy przyjęciu zgłaszał bóle kostne, zwłaszcza w zakresie odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, nadmierną potliwość oraz ogólne osłabienie. Przedmiotowo z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono ograniczenie ruchomości kręgosłupa L/S. W morfologii krwi nie stwierdzono istotnych odchyleń poza rulonizacją erytrocytów. W badaniach biochemicznych wykryto wysokie stężenie białka całkowitego ([TP, *total pro-*

tein] = 12,9 g/dl) z pikiem paraproteiny we frakcji gammaglobulin. W immunofikacji surowicy krwi stwierdzono obecność dwóch frakcji białka monoklonalnego: 1) IgG kappa o stężeniu 5,78 g/dl oraz 2) IgG kappa o stężeniu 0,32 g/dl. Stężenia wapnia i kreatyniny w surowicy pozostawały w normie, a wartość beta₂-mikroglobuliny wynosiła 10,2 mg/l. Wykonano biopsję szpiku oraz trepanobiopsję; w mielogramie opisano szpik bogatokomórkowy z 32-procentowym naciekiem plazmocytoz, natomiast w badaniu histopatologicznym trepanobiopsatu stwierdzono nacieki komórek plazmatycznych w ilości 60%. W badaniu rentgenowskim (RTG) układu kostnego ujawniono uogólnione rozrzedzenie struktury kostnej, liczne ubytki osteolityczne w kościach pokrywy czaszki, obojczykach, łopatkach, żebrach, mostku, kościach długich, miednicy i kręgosłupie. Ponadto w CT kręgosłupa stwierdzono twór guzowaty o wymiarach około 47 × 41 × 14 mm niszczący trzon kręgu Th10, częściowo wpuklający się do światła kanału kręgowego z jego wtórnym przewężeniem oraz złamanie kompresyjne trzonu kręgu Th2 z obecnością masy miękkotkankowej o wymiarach 21 × 20 × 11 mm z niewielkim zwężeniem kanału kręgowego, a także masę patologiczną w trzonie kręgu L2 po prawej stronie o wymiarze 40 × 18 × 14 mm obejmującą nasadę łuku z obniżeniem wysokości trzonu. Rozpoznano MM IgG kappa C(–)R(–)A(–)B(+) w III stadium zaawansowania według ISS.

W ramach leczenia wstępnego wykonano dwa zabiegi plazmaferezy, a następnie rozpoczęto leczenie chemioterapią systemową wraz z typowym leczeniem wspomagającym i profilaktycznym. Od października 2011 do kwietnia 2012 roku podano jeden kurs CD (cyklofosfamid, deksametazon) oraz cztery kursy CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Następnie leczenie wstrzymano z powodu krytycznego niedokrwienia lewej kończyny dolnej w przebiegu zatoru tętniczego skutkującego nadkłykciową amputacją kończyny w kwietniu 2012 roku. W sierpniu 2012 roku dokonano oceny stanu choroby zasadniczej i stwierdzono odpowiedź częściową. Kontynuowano chemioterapię według schematu CTD; podano dwa kolejne kursy terapii, uzyskując bardzo dobrą częściową odpowiedź. Dodatkowo chorego poddano dwóm zabiegom wertebroplastyki kręgów lędźwiowych. W ramach konsolidacji leczenia zastosowano wysokodawkowaną chemioterapię z następczą autologiczną transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT, *autologous stem cell transplantation*) w układzie tandemowym (kwiecień 2013 r. po kondycjonowaniu napromienianiem całego szpiku

[TMI, *total body irradiation*] oraz sierpień 2013 r. po kondycjonowaniu dużymi dawkami melfalanu [HD-Mel, *high-dose melphalan*]). Po zastosowanym leczeniu u chorego utrzymywała się VGPR. Przez kolejne 4,5 roku chory pozostawał pod obserwacją ambulatoryjną.

Pierwszy nawrót choroby stwierdzono w październiku 2017 roku: nastąpił wzrost stężenia białka monoklonalnego do 3,7 g/dl, doszło do nacieczenia szpiku w trepanobiopsie do 50% oraz pojawiły się nowe zmiany lityczne w kośćcu. W leczeniu zastosowano chemioterapię VCD według typowego schematu z towarzyszącym leczeniem wspomagającym. Terapię wikłaly pogłębienie polineuropatii oraz infekcje dróg oddechowych, co wymuszało przerwy w leczeniu. W lutym 2018 roku dokonano oceny choroby zasadniczej po czterech kursach VCD — stwierdzono stabilizację z obecnością białka M w stężeniu 2,7 g/dl oraz z utrzymującym się naciekiem plazmatycznokomórkowym w badaniu histopatologicznym na poziomie około 25%. Wykonano badanie cytogenetyczne, w którym stwierdzono delecję 17p. Rozpoczęto terapię IRd w typowym układzie: iksazomib w dawce 4 mg w dniach 1., 8., i 15. + lenalidomid w dawce 25 mg przez 21 dni oraz deksametazon dawce 40 mg 1., 8., 15. i 22. dnia.

W kwietniu 2019 roku pacjent był po 14 kursach IRd. W ocenie stanu choroby stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie z redukcją nacieku komórek plazmatycznych do poniżej 10% w badaniu histopatologicznym. Pacjenta zakwalifikowano do kolejnej procedury autotransplantacji. W październiku 2019 roku chorego poddano mobilizacji pośrednimi dawkami arabinozydu cytozyny (ID-Ara-C, *intermediate Ara-C*), w wyniku której skolekcjonowano krwiotwórcze komórki macierzyste. W grudniu 2019 roku przeprowadzono trzeci zabieg wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-SCT. Wskutek przeprowadzonych terapii uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, która utrzymuje się do tej pory (10 miesięcy od auto-SCT). Przez cały okres leczenia nie zanotowano żadnych powikłań o nasileniu większym niż II stopień według CTCAE, a tolerancja leczenia była całkowicie zadowalająca.

Przypadek 5.

Kobieta w wieku 55 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytozowego po autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, z planowaną następczą allogeniczną transplantacją komórek krwiotwórczych (t(4;14) oraz trisomia chromosomu 11)

U 55-letniej chorej w styczniu 2015 roku rozpoznano MM na podstawie oceny histopatologicz-

nej materiału pobranego podczas zaopatrzenia patologicznego złamania szyjki kości udowej. Po czterech cyklach leczenia VTD wykonano mobilizację i zbiórkę macierzystych komórek krwiotwórczych w ośrodku łódzkim. Po kolejnych dwóch cyklach VTD przeprowadzono przeszczepienie. Status choroby przed pierwszym przeszczepieniem (MEL-200 [melfalan w dawce 200 mg/m²] — 30.11.2015 r.) to bardzo dobra częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź przed drugim (MEL-140 [melfalan w dawce 140 mg/m²] — 11.04.2016 r.). Następnie prowadzono jeszcze przez pół roku leczenie podtrzymujące remisję z zastosowaniem talidomidu (koniec w grudniu 2016 r.).

W styczniu 2019 roku pojawiły się u chorej bardzo nasilone dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego. W badaniu immunohistochemicznym trepanobiopsatu potwierdzono progresję choroby podstawowej. Od lutego 2019 roku zastosowano leczenia IRd z bardzo dobrą tolerancją, poprawą stanu ogólnego chorej i ograniczeniem stopnia dolegliwości bólowych. Pacjentka dotychczas otrzymała 20 cykli leczenia IRd z dobrą tolerancją. Dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego ustąpiły. Uzyskano odpowiedź całkowitą. Ze względu na wykonanie już w przeszłości tandemowe przeszczepienia, wysokie ryzyko cytogenetyczne (t(4;14) oraz trisomia chromosomu 11) oraz krótką pierwszą remisję chorą zakwalifikowano do procedury allogenicznej transplantacji szpiku kostnego (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

2 września 2020 chora otrzymała chemioterapię mieloablacyjną według schematu MEL-140.

Przypadek 6.

Mężczyzna w wieku 55 lat z drugim nawrotem szpiczaka plazmocytozowego, po dwukrotnej autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, z agresywnym przebiegiem choroby

Czterdziestoośmioletni pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w Warszawie w 2010 roku z kilkumiesięcznym wywiadem silnych bólów kostnych i podejrzeniem zmian osteolitycznych w kościach kręgosłupa, wysuniętym na podstawie badania RTG kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego, wykonanego w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W trakcie przeprowadzonej w CO-I diagnostyki stwierdzono: rozsiane zmiany osteolityczne, najbardziej nasilone w kręgosłupie piersiowym, lędźwiowym i kości krzyżowej oraz w miednicy i mostku, wysokie stężenie białka M w surowicy (32 g/l) w klasie IgG z obecnością łańcuchów lekkich lekkich kappa, niedokrwistość

ze stężeniem Hb 10,2 g/dl oraz 35-procentowe zajęcie szpiku przez nacieki komórek plazmatycznych. Rozpoznano MM w stadium zaawansowania IIIA według skali Durie-Salmona, IIIA według ISS.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia indukcyjnego według schematu CTD z planem procedury przeszczepienia. Chory otrzymał 8 kursów chemioterapii CTD, uzyskując VGPR. W trakcie leczenia indukcyjnego przeprowadzono skuteczną mobilizację i kolekcję komórek macierzystych z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Jednocześnie z leczeniem indukcyjnym stosowano leczenie wspomagające bifosfonianami, a po zebraniu komórek macierzystych u pacjenta napromieniano obszar najbardziej zaawansowanych zmian destrukcyjnych w kośćcu, tj. na okolicę Th10–S5. W 2011 roku, po mieloablacji MEL-200, wykonano auto-SCT, podając $2,7 \times 10^6$ CD34/kg mc. Ze względu na utrzymywanie się VGPR po auto-SCT chorego zakwalifikowano do leczenia podtrzymującego talidomidem, który stosowano do czasu progresji choroby, tj. przez 3 lata (2011–2014). W 2014 roku, przy braku objawów klinicznych, na podstawie rutynowo wykonywanych kontrolnych badań krwi i moczu, zdiagnozowano PD. Stwierdzono podwyższone stężenie TP w surowicy, istotnie podwyższone stężenie wolnych FLC w surowicy, z nieprawidłowym stosunkiem stężeń FLC i obecność białka Bence-Jonesa w moczu (nieobecnego wyjściowo). Pogłębienie diagnostyki wykazało ponownie 30-procentowe zajęcie szpiku przez plazmocyty oraz obecność nowych zmian osteolitycznych w czaszce, żebrach i kościach kończyn długich. Nie stwierdzono wówczas negatywnych cytogenetycznych czynników rokowniczych. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego drugiej linii według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), które okazało się nieskuteczne — po czterech kursach nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi (poniżej PR). Dodatkowo wystąpiły działania niepożądane w postaci neutropenii 3. stopnia i polineuropatii obwodowej 3. stopnia (z tego powodu pacjent wymagał G-CSF oraz redukcji dawek bortezomibu). Jako leczenie trzeciej linii zastosowano chemioterapię indywidualną CE (cyklofosfamid, etopozyd). Po sześciu kursach CE uzyskano PR, wykonano ponowną mobilizację i kolekcję komórek macierzystych z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu oraz G-CSF (pleriksafor). W 2015 roku wykonano drugą procedurę przeszczepienia, podając $4,1$

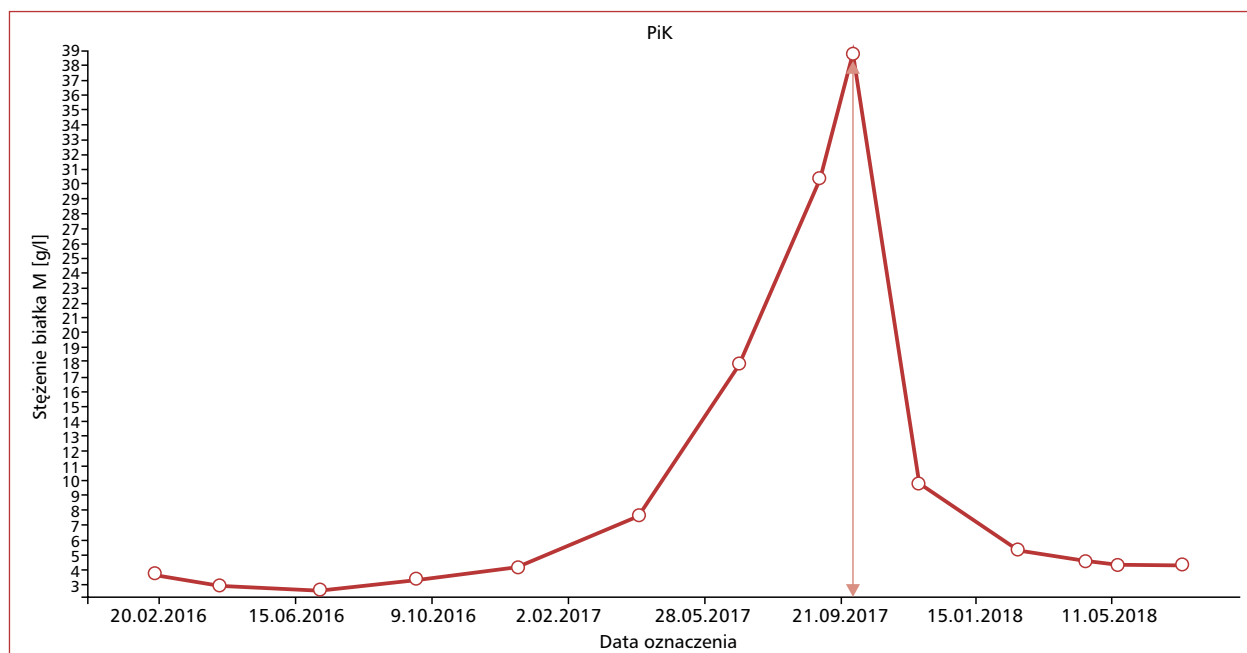
$\times 10^6$ CD34/kg mc. Ponownie w ocenie odpowiedzi na auto-SCT stwierdzono VGPR, która utrzymywała się przez 2 lata. W 2017 roku nastąpiła druga progresja choroby; stwierdzono masywne białko M w surowicy (IgG 6000 mg/dl), wysokie stężenia FLC kappa zarówno w surowicy jak i w moczu, niedokrwistość i małopłytkowość. We wrześniu 2017 roku pacjent rozpoczął leczenie systemowe czwartej linii lenalidomidem, icksazomibem i deksametazonem. Po 12 miesiącach terapii uzyskano bardzo dobry efekt: normalizację stężenia TP, istotne obniżenie stężenia IgG oraz normalizację stosunku stężeń FLC w surowicy. Istotnej poprawie uległa morfologia krwi obwodowej — nie stwierdzono małopłytkowości ani niedokrwistości. W ostatnich badaniach kontrolnych białek z września 2018 roku utrzymywało się białko M IgG kappa w surowicy i białko Bence-Jonesa w nieznacznych stężeniach (odpowiedź oceniono jako VGPR). Pacjent kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją hematologiczną, wymagał natomiast redukcji dawki deksametazonu ze względu na niepożądane objawy steroidoterapii. Bardzo dobrą laboratoryjną odpowiedź na leczenie przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Dyskusja

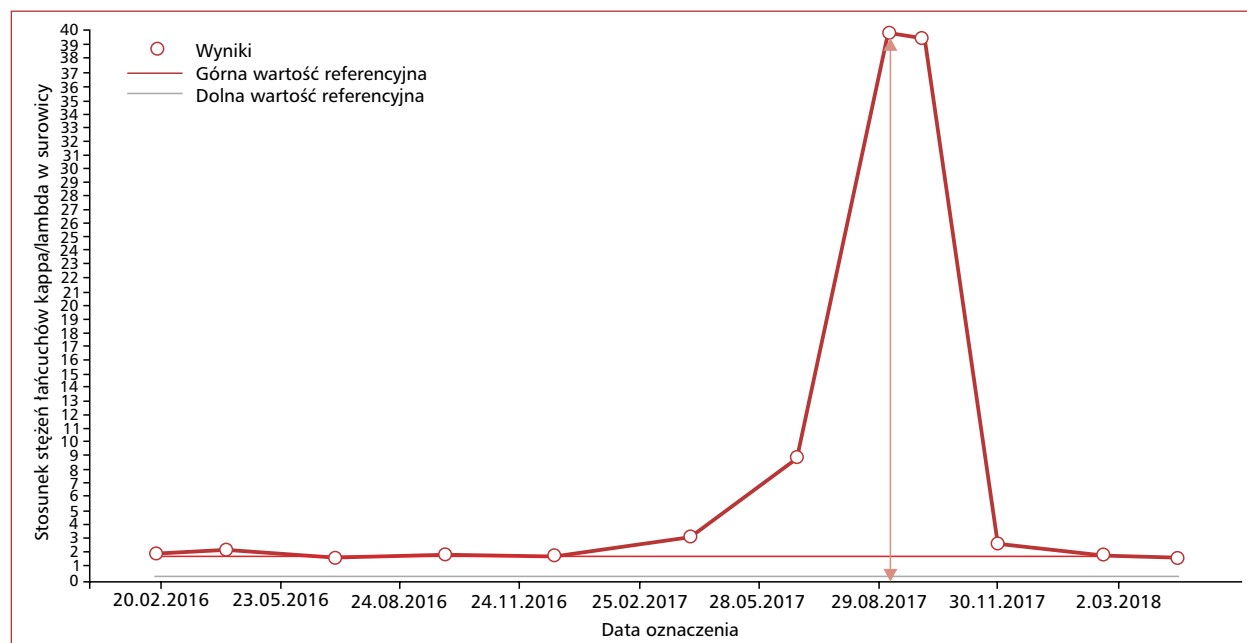
Leczenie pacjentów z RRMM stanowi wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej. Mimo ogromnego postępu, związanego z wprowadzeniem PI oraz ImiD, MM pozostaje chorobą nieuleczalną. Obecnie podstawą terapii tej jednostki chorobowej są nowoczesne schematy dwu-, trój-, a nawet czterolekowe składające się z ImiD, PI, glikokortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych i klasycznych chemioterapeutyków [9, 10].

Według międzynarodowej klasyfikacji progностycznej odsetek przeżycia 5-letniego w stadium R-ISS równym 1 wynosi 82%, w stadium R-ISS równym 2 — 62%, natomiast w stadium R-ISS równym 3 — jedynie 40%. Czynniki warunkujące gorsze rokowanie chorych w stadium R-ISS równy 3 to stężenie β_2 -mikroglobuliny powyżej 5,5 mg/l, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy (LDH) i/lub obecność niekorzystnych zmian cytogenetycznych, takich jak: del17p, t(4;14), t(14;16) [11].

Zaburzenia cytogenetyczne wysokiego ryzyka występujące u pacjentów z MM stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Aberracje chromosomowe w komórkach nowotworowych prowadzą do rozwoju oporności, co przekłada się na zmniejszenie liczby całkowitych i głębokich od-



Rycina 1. Redukcja piku białka M w elektroforezie białek w surowicy krwi pod wpływem leczenia IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Strzałką wskazano czas rozpoczęcia leczenia IRd



Rycina 2. Dynamika zmian wartości wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chain*) lambda w surowicy w trakcie leczenia według schematu IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Strzałką wskazano czas rozpoczęcia leczenia IRd

powiedzi na leczenie oraz skróceniu czasu do PFS i czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [12]. W związku z niezadowolającymi efektami leczenia MM wysokiego ryzyka poszukiwane są

nowe leki i schematy o wyższej skuteczności przy jednocześnie niezwiększonej toksyczności [13].

Inhibitory proteasomu to grupa leków, które wiążą się z kompleksem proteasomalnym,

prowadząc do zablokowania aktywności chymotrypsynopodobnej, co w konsekwencji powoduje nagromadzenie nieprawidłowych białek w komórce nowotworowej oraz uruchomienie kaskady apoptozy [14]. Pierwszym PI szeroko stosowanym w terapii przeciwnowotworowej jest bortezomib, który szybko i odwracalnie hamuje aktywność proteasomu, wywołując zmniejszenie ekspresji białek odpowiadających za przeżycie, rozwój i proliferację komórek nowotworowych. Jest to lek podawany w postaci iniekcji dożylnych lub podskórnych. W profilu działań niepożądanych dominują przede wszystkim toksyczność hematologiczna oraz polineuropatia i zakażenia [15]. Druga generacja PI, znacznie mniej obciążona ryzykiem neurotoksyczności, to nieodwracalny PI karfilzomib oraz odwracalny PI iksazomib [16].

Zastosowany w opisywanych przypadkach iksazomib w schemacie IRd jest pierwszym doustnym PI zarejestrowanym do leczenia MM. Lek ten wiąże się preferencyjnie z podjednostką beta 5 proteasomu, indukując aktywację apoptozy komórek szpiczaka. Wskazania rejestracyjne to leczenie, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u dorosłych pacjentów z MM, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat terapii [15]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w badaniu rejestracyjnym TOURMALINE-MM1 zaobserwowano wydłużenie PFS z 9,7 do 21,4 miesiąca w grupie chorych ze szpiczakiem wysokiego ryzyka związanego ze zmianami cytogenetycznymi del17p, t(4;14), t(14;16). Ponadto nie zanotowano dodatkowej toksyczności związanej z dołączeniem iksazomibu do terapii Rd [8]. Iksazomib badano również w subpopulacjach pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi i wykazano wydłużenie PFS w poszczególnych grupach pacjentów: z del(17p) (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,596; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,286–1,243), amplifikacją 1q21 (HR 0,781; 95% CI: 0,492–1,240) oraz grupie pacjentów ze współwystępowaniem niekorzystnych zmian cytogenetycznych i/lub amplifikacją 1q21 (HR 0,664; 95% CI: 0,474–0,928) [17].

Zarówno w aktualnych zaleceniach klinicznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, jak i amerykańskiej NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wskazuje się iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu MM u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia [18, 19]. Warto podkreślić, że w przypadku skojarzenia iksazomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu, jak również schematów zawierających karfilzomib wykazano poprawę OS pacjentów z nawrotowym lub opornym MM [20–22].

Przypadki przedstawione w niniejszym opracowaniu ilustrują dobre efekty leczenia u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w tym obecnością zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka. U pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, co w niektórych przypadkach pozwoliło na zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej autotransplantacją komórek krwiotwórczych. Ponadto, uwzględniając liczne choroby towarzyszące oraz odległość do ośrodków referencyjnych, zastosowanie doustnej terapii z iksazomibem u większości pacjentów może prowadzić do znaczącego poprawienia komfortu życia chorego oraz zmniejszyć ryzyko przerwania terapii w praktyce klinicznej z powodów niezwiązanych z progresją lub toksycznością leczenia [23].

Ewolucja klonalna związana z przebiegiem leczenia szpiczaka prowadzi do selekcji opornych klonów prowadzących do utraty odpowiedzi na terapię. Stosowane terapie skutkują usunięciem klonów lekowrażliwych, jednocześnie promując progresję klonów agresywnych [24]. Dlatego korzystne jest stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnych klonów lub subklonów komórek szpiczakowych. Zazwyczaj nowe leki stosuje się w połączeniu z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie PFS u większości pacjentów z RRMM [25].

Podsumowując, doustny, dobrze tolerowany schemat obejmujący stosowanie iksazomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu stanowi istotną opcję terapeutyczną u wszystkich pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wysokiego ryzyka z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Źródła finansowania/udział w grantach

Nie dotyczy.

Piśmiennictwo

1. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93(8): 981–1114, doi: [10.1002/ajh.25117](https://doi.org/10.1002/ajh.25117), indexed in Pubmed: [30400719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400719/).
2. Kazmi SM, Nusrat M, Gunaydin H, et al. Outcomes among high-risk and standard-risk multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(11): 687–693, doi: [10.1016/j.clml.2015.07.641](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.641), indexed in Pubmed: [26361647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361647/).
3. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4):

- 360–376, doi: [10.1016/j.mayocp.2013.01.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.019), indexed in Pubmed: [23541011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541011/).
4. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127(24): 2955–2962, doi: [10.1182/blood-2016-01-631200](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200), indexed in Pubmed: [27002115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002115/).
5. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23(12): 2210–2221, doi: [10.1038/leu.2009.174](https://doi.org/10.1038/leu.2009.174), indexed in Pubmed: [19798094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19798094/).
6. Kuiper R, van Duin M, van Vliet MH, et al. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System. *Blood*. 2015; 126(17): 1996–2004, doi: [10.1182/blood-2015-05-644039](https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644039), indexed in Pubmed: [26330243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330243/).
7. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, et al. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58(4): 431–449, doi: [10.1007/s40262-018-0702-1](https://doi.org/10.1007/s40262-018-0702-1), indexed in Pubmed: [30117017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117017/).
8. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 374(17): 1621–1634, doi: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282), indexed in Pubmed: [27119237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119237/).
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl_4): iv52–iv61, doi: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096), indexed in Pubmed: [28453614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453614/).
10. Charliński G. Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego w Polsce w oparciu o program lekowy Ministerstwa Zdrowia w nawiązaniu do zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Hematologia*. 2020; 11(1): 21–28, doi: [10.5603/hem.2020.0003](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0003).
11. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863–2869, doi: [10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267), indexed in Pubmed: [26240224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240224/).
12. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Inter-groupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007; 109(8): 3489–3495, doi: [10.1182/blood-2006-08-040410](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040410), indexed in Pubmed: [17209057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209057/).
13. Lancman G, Tremblay D, Barley K, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017; 15(11): 870–879, indexed in Pubmed: [29200420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200420/).
14. Qureshi N, Vogel S, Way CV, et al. The proteasome: a central regulator of inflammation and macrophage function. *Immunol Res*. 2005; 31(3): 243–260, doi: [10.1385/ir.31.3:243](https://doi.org/10.1385/ir.31.3:243), indexed in Pubmed: [15888915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888915/).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_pl.pdf (December 31, 2020).
16. Ito S. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(2): 265, doi: [10.3390/cancers12020265](https://doi.org/10.3390/cancers12020265), indexed in Pubmed: [31979059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979059/).
17. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017; 130(24): 2610–2618, doi: [10.1182/blood-2017-06-791228](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-791228), indexed in Pubmed: [29054911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054911/).
18. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2018/2019. *Acta Haematol Pol*. 2018; 49(4): 157–206, doi: [10.2478/ahp-2018-0024](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0024).
19. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(10): 1154–1165, doi: [10.6004/jnccn.2019.0049](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0049), indexed in Pubmed: [31590151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590151/).
20. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 137, doi: [10.1186/s13045-017-0501-4](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0501-4), indexed in Pubmed: [28683766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683766/).
21. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 142–152, doi: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321), indexed in Pubmed: [25482145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482145/).
22. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1): 27–38, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7), indexed in Pubmed: [26671818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671818/).
23. Giannopoulos K, Jędrzejczak W, Jamrozik K, et al. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym. *Acta Haematol Pol*. 2017; 48(3): 160–164, doi: [10.1016/j.achaem.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.002).
24. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(5): 335–348, doi: [10.1038/nrc3257](https://doi.org/10.1038/nrc3257), indexed in Pubmed: [22495321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22495321/).
25. Tzogani K, Florez B, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ixazomib (Ninlaro) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. *ESMO Open*. 2019; 4(5): e000570, doi: [10.1136/esmo-open-2019-000570](https://doi.org/10.1136/esmo-open-2019-000570), indexed in Pubmed: [31555488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555488/).