

Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with plasma cell myeloma

Maria Adamczyk-Cioch

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

Autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) nadal jest standardową metodą w leczeniu I linii u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PCM) w wieku poniżej 65 lat. Nowe leki, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, stosuje się na wszystkich etapach terapii, w tym w okresach: indukcji, kondycjonowania, konsolidacji i podtrzymywania. Efektem jest większy odsetek całkowitych remisji (CR) przed i po transplantacji oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych. Transplantacja allogeniczna (allo-HSCT) nadal stanowi opcję eksperymentalną. Z powodu dużej śmiertelności po transplantacji mieloablacyjne kondycjonowanie jest obecnie zastępowane przez kondycjonowanie o ograniczonej intensywności (RIC), co wykonuje się po wcześniejszej transplantacji autologicznej zmniejszającej masę guza.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności, talidomid, lenalidomid, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 2: 131–139

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is still standard method in the frontline therapy of patients with plasma cell myeloma younger than 65 years. Novel agents, e.i. thalidomide, lenalidomide, bortezomib are incorporated into all phases of therapy, including: induction, conditioning, consolidation and maintenance. It results in higher pre- and posttransplantation complete remission (CR) rates and leads to a longer overall survival. Allogeneic transplantation (allo-HSCT) is still only an investigational procedure. Because of high transplantation-related mortality myeloablative allografting is replaced by reduced-intensity conditioning (RIC) after a debulky autologous transplantation.

Key words: plasma cell myeloma, hematopoietic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning, thalidomide, lenalidomide, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 2: 131–139

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest nowotworowym rozrostem komórek plazmatycznych. Na obraz morfologiczny i kliniczny tej choroby osób starszych (mediana wieku 65 lat) składają się: naciek z komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub innych tkankach, obecność białka monoklonalnego, destrukcja kości z charakterystycznymi zmianami osteolitycznymi, hiperkalcemia, niedokrwistość, uszkodzenie nerek i zwiększone ryzyko rozwoju infekcji. Zachorowalność na PCM stanowi znaczący problem epidemiologiczny, ponieważ jest to drugi pod względem częstości nowotwór hematologiczny, rozpoznawany w Europie u 27 500 osób w ciągu roku [1].

Do niedawna średni czas przeżycia chorych na PCM wynosił około 3 lat. Było to możliwe dzięki stosowaniu melfalanu z prednizonem — „złotego standardu” w leczeniu I linii przez kilkanaście lat [2]. Przełomowym momentem w terapii PCM było wprowadzenie melfalanu w dawkach submieloablacyjnych (100–140 mg/m²), co było też niestety przyczyną powikłań śmiertelnych u znacznej liczby chorych i stało się względnie bezpieczne dopiero po skróceniu czasu rekonstrukcji hematopoezy w następstwie przeszczepienia szpiku [3, 4].

Kolejny postęp był możliwy po wprowadzeniu do praktyki klinicznej czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) oraz granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*). Okazało się, że przy ich udziale dochodzi do tak zwanej mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych (HSC, *hematopoietic stem cells*), czyli ich przemieszczenia w dużej liczbie ze szpiku kostnego do krwi obwodowej [5]. Po zebraniu HSC za pomocą separatora, opracowaniu i zamrożeniu powstaje wartościowy preparat komórek hematopoetycznych, który po przeszczepieniu (HSCT, *hematopoietic stem cells transplantation*) jest zdolny do zasiedlenia szpiku i przywrócenia w nim prawidłowego krwiotworzenia. W pierwszym okresie stosowania tej metody kluczowe znaczenie miało opracowanie optymalnego sposobu przygotowania do transplantacji, schematu mobilizacyjnego i kondycjonującego. Dość szybko ustalono, że chorzy zakwalifikowani do transplantacji nie powinni otrzymywać melfalanu w fazie indukcji remisji, z uwagi na znaczną mielotoksyczność i niekorzystny wpływ tego leku na możliwość pozyskania dużej liczby komórek macierzystych.

Przez wiele lat za najlepszy schemat przygotowujący chorych do transplantacji uważano poda-

wanie winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu (VAD), za optymalny schemat mobilizacyjny — cyklofosamid z G-CSF, a kondycjonujący — melfalan w dawce 200 mg/m² [4, 6]. Ogromny wzrost popularności autologicznego HSCT (auto-HSCT) w leczeniu chorych na PCM, zwłaszcza w kontekście wprowadzenia wielu nowych leków w ostatnich latach, skłonił transplantologów do poszukiwania odpowiedzi na wiele pytań.

Czy skuteczność auto-HSCT jest większa niż skuteczność terapii nieprzeszczepowej?

Początkowo auto-HSCT wykonywano głównie u chorych na PCM z opornością na konwencjonalne leczenie. Ze względu na „dawkozależny” charakter odpowiedzi na terapię u chorych na PCM uzasadnione stało się wykonywanie transplantacji *up front*, po krótkim przygotowaniu za pomocą leczenia indukującego. Udowodnienie, że takie postępowanie jest korzystniejsze niż terapia konwencjonalna, stało się przedmiotem wielu randomizowanych badań. Zestawienie najważniejszych z nich zawarto w tabeli 1.

W 1996 roku opublikowano wyniki badania IFM (*Intergroupe Francophone du Myelome*). Wykazały one jednoznacznie zwiększenie odsetka całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*) z 5% do 22% ($p < 0,001$), rozumianych jako brak białka monoklonalnego we krwi i moczu w badaniu immunofiksacji, oraz — co ważniejsze — zwiększenie odsetka 5-letniego całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) z 12% do 52% ($p = 0,03$) [7]. Podobnie korzystne dla auto-HSCT wyniki opublikowała grupa MRC (*Medical Research Council*) [8]. Odsetek CR po zastosowaniu zwiększył się z 8% do 42% ($p < 0,001$), a mediana OS wydłużyła się z 42 do 54 miesięcy ($p = 0,03$).

Trzeba jednak przytoczyć także wyniki badań, w których, co prawda, wykazano pozytywny wpływ auto-HSCT na odsetek CR, bardzo dobrych częściowych odpowiedzi (VGPR, *very good partial response*), definiowanych jako zmniejszenie ilości białka monoklonalnego o 90%, i czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*), ale bez istotnego statystycznie wydłużenia OS [9–11]. Różnice w wynikach tych badań wynikają najprawdopodobniej z innych ich założeń, na przykład randomizacji wszystkich chorych poddawanych indukcji lub tylko tych z pozytywną odpowiedzią, różnych metod kondycjonowania (jedynie melfalan lub w połączeniu z radioterapią całego ciała [TBI, *total body irradiation*]), różnic w leczeniu indukcyjnym oraz leczeniu

Tabela 1. Wyniki randomizowanych badań porównujących autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i chemioterapię

Table 1. Results of randomized trials comparing autologous hematopoietic stem cell transplantation with chemotherapy

Autor (grupa), rok	CR (%)	EFS/PFS, mediana (mies.)	OS, mediana (mies.)	Publikacja
Attal (IFM), 1996	22 v. 5; p < 0,001	27 v. 18; p = 0,01	Nieosiągnięta v. 37; p = 0,03	[7]
Child (MRC), 2003	44 v. 8; p < 0,001	46 v. 32; p < 0,001	54 v. 42; p = 0,03	[8]
Bladé (PETHEMA), 2005	30 v. 11, NS	42 v. 34, NS	67 v. 65, NS	[9]
Fernand (GMA), 2005	8,5 v. 7, NS	25 v. 19, NS	48 v. 48, NS	[10]
Barlogie (SWOG), 2006	17 v. 15, NS	25 v. 21, NS	58 v. 53, NS	[11]

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; IFM — *Intergroupe Francophone du Myélome*; MRC — *Medical Research Council*; PETHEMA — *Programa para el Tratamiento de Hemopatías Maligna*; NS (*non significant*) — nieistotne statystycznie; GMA — *Group Myelome-Autogreffe*; SWOG — *Southwest Oncology Group*

poprzeszczepowym [12]. Udowodnienie w większości badań przewagi auto-HSCT nad terapią nieprzeszczepową, a także zdecydowanie lepszy komfort życia pacjenta po transplantacji stało się powodem uznania tej metody za „złoty standard” w leczeniu chorych do 65. roku życia.

Czy transplantacja tandemowa jest bardziej skuteczna od pojedynczej?

„Dawkozależna” odpowiedź na leczenie chorych na PCM skłoniła transplantologów do wprowadzenia metody „tandemowego przeszczepiania”. Polega ono na zaplanowanym wykonaniu drugiej auto-HSCT, niezależnie od stanu remisji, w czasie 2–6 miesięcy po pierwszej transplantacji. Randomizowane badanie, w którym porównywano tandemową i pojedynczą transplantację, przeprowadziła grupa IFM [13]. Attal i wsp. [13] wykazali większą częstość CR (41% v. 50%; p = 0,01) i zwiększenie odsetka 7-letniego OS z 21% do 42% (p = 0,01). Opublikowane później wyniki badań w pewnym sensie zakwestionowały ogólną wymowę badania IFM. W świetle badania Cavo i wsp. [14] planowe powtórzenie drugiej auto-HSCT ma sens tylko u tych chorych, u których po pierwszej transplantacji nie osiągnięto co najmniej VGPR. Nie potwierdzono także korzyści, jaką z podwójnej transplantacji mieliby odnieść chorzy obciążeni niekorzystnymi genetycznymi czynnikami rokowniczymi [15].

Od transplantacji tandemowej należy odróżnić powtórzenie auto-HSCT w przypadku nawrotu choroby po transplantacji. Taka strategia znajduje swoich zwolenników, zwłaszcza wobec pojawienia się nowych leków oraz zastosowania ich jako konsolidacji i podtrzymywania po pierwszym przeszczepieniu [16].

Jaki jest optymalny sposób przygotowania chorego na szpiczaka do transplantacji?

Istotnym warunkiem powodzenia auto-HSCT u chorych na PCM jest zaistniała wcześniej remisja, która sprzyja uzyskaniu preparatu przeszczepowego wolnego od zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi, a także stwarza warunki skutecznego wszczepienia komórek macierzystych. Udowodniono także, że u pacjentów, u których przed transplantacją uzyskano CR, OS jest znamienne dłuższy niż u tych, u których nie udało się doprowadzić do takiego stanu [17]. Zatem wybór odpowiedniego leczenia przed auto-HSCT ma kluczowe znaczenie dla długości życia chorego na PCM. Wprowadzenie do terapii w ciągu ostatnich 10 lat nowych leków: talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu zwiększyło możliwości uzyskania remisji w porównaniu ze stosowanym przez wiele lat schematem VAD i pozwoliło na lepsze przygotowanie chorych do transplantacji.

Talidomid — lek, który w latach 50. i 60. XX wieku był odpowiedzialny za liczne narodziny dzieci z wadami rozwojowymi kończyn — w drugiej połowie lat 90. znalazł zastosowanie w leczeniu chorych na szpiczaka. Wszystkie mechanizmy jego oddziaływania na komórki szpiczakowe nie zostały poznane, ale podstawowe znaczenie mają: hamowanie angiogenezy, pobudzanie apoptozy, wpływ na sekrecję cytokin, modulowanie funkcji komórek podścieliska i pobudzanie aktywności limfocytów cytotoksycznych [18]. Początkowo talidomid stosowano w postaciach opornych i nawrotowych, ale bardziej atrakcyjne okazało się jego podawanie w I linii leczenia w celu przygotowania chorych do auto-HSCT.

W retrospektywnej analizie Cavo i wsp. [19] odsetek pozytywnych odpowiedzi o charakterze co najmniej częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*), definiowanej jako zmniejszenie ilości białka monoklonalnego w stopniu większym lub równym 50%, był większy po zastosowaniu połączenia talidomidu z deksametazonem niż po leczeniu według schematu VAD (76% v. 52%; $p < 0,001$). Jeszcze lepszy odsetek odpowiedzi w I linii leczenia pozwala używać schemat cyklofosfamid, talidomid, deksametazon (CTD), który w badaniu Wu i wsp. [20] przyniósł 89% odpowiedzi o charakterze co najmniej PR i był to odsetek większy od odpowiedzi po zastosowaniu leczenia zgodnie ze schematem: talidomid + deksametazon + winkrystyna + doksorubicyna (56%; $p = 0,016$). Schemat CTD stał się referencyjnym w przygotowaniu do auto-HSCT w standardach opracowanych przez Polską Grupę Szpiczakową [21].

Kolejnym nowym lekiem, wprowadzonym do terapii chorych na PCM, był bortezomib. To odwracalny inhibitor chymotrypsynopodobnej aktywności 26S proteasomu, który zapobiega degradacji wewnątrzkomórkowych białek związanych z ubikwityną oraz zaburza homeostazę wewnątrzkomórkową poprzez oddziaływanie na szlak czynnika jądrowego κB (NF κB , *nuclear factor κB*), co prowadzi do śmierci nowotworowych plazmocytów. W badaniach klinicznych wykazano, że jest skuteczny w źle rokujących postaciach szpiczaka, w których wykrywa się del17p– [22]. Podobnie jak w przypadku talidomidu, również bortezomib pierwotnie znalazł zastosowanie w leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka. W badaniach SUMMIT (*Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy*), CREST (*Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma*) i APEX (*Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*) wykazano możliwość uzyskania pozytywnej odpowiedzi u 35–38% chorych opornych na wcześniej stosowane linie terapii [23–25]. U chorych na szpiczaka obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, zwłaszcza z del17p–, warto już w I linii zastosować schemat z bortezomibem w celu szybszego i lepszego przygotowania do auto-HSCT. Bardzo dobre efekty daje połączenie bortezomibu z deksametazonem i doksorubicyną (PAD) — zastosowane w I linii leczenia pozwala uzyskać łączny odsetek CR i VGPR wynoszący 57% [26, 27].

Lenalidomid będący analogiem talidomidu wykazuje od niego znacznie silniejsze działanie immunomodulujące i proapoptotyczne, słabiej wpływając na ograniczenie angiogenezy [22]. Lek ten charak-

teryzuje się również słabiej wyrażoną w porównaniu z talidomidem toksycznością, zwłaszcza w stosunku do układu nerwowego. Pierwsze badania kliniczne nad lenalidomidem dotyczyły przypadków opornych i nawrotowych. Dimopoulos i wsp. [28], formułując wnioski płynące z badania, wskazali na znacznie większy odsetek pozytywnych odpowiedzi po zastosowaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po monoterapii deksametazonem (60,2% v. 24%; $p < 0,001$) [28]. Jeszcze lepsze wyniki daje zastosowanie połączenia lenalidomidu z deksametazonem w I linii leczenia. Wstępna analiza toczącego się badania grupy PETHEMA (*Programa para el Tratamiento de Hemopatías Maligna*) wykazała możliwość uzyskania pozytywnej odpowiedzi (\geq PR) u 85% wcześniej nieleczonych chorych na szpiczaka [29].

Ostatecznego wyjaśnienia wymaga też raportowany w niektórych publikacjach niekorzystny wpływ wcześniejszego leczenia lenalidomidem na mobilizację komórek krwiotwórczych. Wydaje się jednak, że krótki czas terapii nie wpływa istotnie na możliwości aferezy odpowiedniej liczby komórek macierzystych oraz że schemat mobilizacyjny oparty na cyklofosfamidzie w połączeniu z G-CSF przełamuje ten niekorzystny efekt terapii lenalidomidem [1].

W celu intensyfikacji leczenia indukującego remisję obecnie łączy się nowe leki ze sobą. Przykładem mogą być schematy: bortezomib z talidomidem i deksametazonem, który w badaniu GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto*) u nieleczonych chorych na szpiczaka pozwolił uzyskać 92% odpowiedzi o charakterze co najmniej PR [30], oraz bortezomib z lenalidomidem i deksametazonem, który w I linii spowodował co najmniej PR u 89% chorych [31]. Terapie lekami immunomodulacyjnymi można uzupełnić o nowe leki cytotatyczne, na przykład o lizosomalną doksorubicynę [32]. Schematy stosowane w celu indukcji remisji przed auto-HSCT, zawierające nowe leki, przedstawiono w tabeli 2.

Kiedy wykonywać auto-HSCT — up front czy w nawrocie szpiczaka?

Bardzo dobre efekty terapeutyczne, uzyskiwane dzięki schematom zawierającym nowe leki, uzasadniają postawienie pytania o konieczność stosowania auto-HSCT w okresie pierwszej remisji. Być może, remisja mogłaby być podtrzymywana przez kontynuację leczenia z użyciem nowych leków. Transplantacja byłaby wobec tego opcją terapeutyczną przewidzianą dla chorych z nawrotem i, ewentualnie, w I linii dla chorych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, zwłaszcza

Tabela 2. Wyniki terapii zawierających schematów według nowe leki w indukcji remisji przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

Table 2. Results of novel agent-based regimens used as induction therapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation

Schemat	≥ PR (%)	≥ VGPR (%)	CR (%)	Publikacja
Talidomid i deksametazon	76	16	10	[19]
CTD	89	45	15	[20]
PAD	90	57	24	[26]
Lenalidomid i deksametazon	85	32	11	[29]
Bortezomib, talidomid, deksametazon	92	61	21	[30]
Bortezomib, lenalidomid, deksametazon	89	35	–	[31]

PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; CTD — cyklofosamid, talidomid, deksametazon; PAD — bortezomib, doksorubicyna, deksametazon

genetycznymi. Jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie jeszcze nie ma, ale, być może, pojawi się po zakończeniu toczących się badań [33].

Czy podtrzymywać remisję po auto-HSCT?

Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT nie prowadzi do wyleczenia chorego ze szpiczaka, a pozwala jedynie na uzyskanie remisji o różnej jakości, w najlepszym wypadku CR z obecnością choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Do niedawna jednak panowało przekonanie, że należy zaprzestać leczenia po wykonaniu auto-HSCT, zwłaszcza że hematolodzy nie dysponowali lekami o udowodnionej skuteczności, a przy tym mało toksycznymi. Stosowanie interferonu α wpłynęło wprawdzie na wydłużenie PFS i OS o 4–8 miesięcy, ale — podobnie jak w przypadku kortykosteroidów — wiązało się z uciążliwą toksycznością [33]. Pojawienie się nowych leków wzbudziło nadzieję na skuteczne podtrzymywanie remisji po transplantacji bez znaczącej mielotoksyczności.

Jako pierwszy w tym celu zastosowano talidomid. W badaniu grupy IFM wykazano, że zastosowanie po auto-HSCT talidomidu z pamidronatem jako podtrzymywania powoduje, że czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*) i OS są znacznie dłuższe niż w przypadku podtrzymywania tylko pamidronatem lub bez podtrzymywania (3-letni EFS 52% v. 37% v. 36%; $p < 0,009$; 4-letni OS 87% v. 74% v. 77%; $p < 0,04$) [34]. Bardzo ciekawie przedstawiają się wyniki badania grupy ALLG (*Australasian Leukaemia and Lymphoma Group*), wykazujące wyższość auto-HSCT z następowym podtrzymywaniem talidomidem nad tandemową autologiczną

transplantacją [35]. Wydaje się, że idealnym lekiem, który może być zastosowany w podtrzymywaniu, jest lenalidomid — wygodny w przyjmowaniu i nie wykazujący znaczącej toksyczności. Jest także skuteczny, co wykazała wstępna analiza badania prowadzonego przez grupę IFM [36]. Trwają również badania służące ocenie stosowania w podtrzymywaniu bortezomibu [37] lub schematu złożonego z bortezomibu, talidomidu i deksametazonu [38]. Zestawienie propozycji leczenia potransplantacyjnego przedstawiono w tabeli 3.

Kompleksowe schematy terapeutyczne z użyciem nowych leków na etapie indukcji, a także po transplantacji komórek, często tandemowej, w fazie konsolidacji i podtrzymywania noszą nazwę totalnej terapii (TT, *total therapy*). Jest to bardzo intensywne leczenie, które daje bardzo dobre efekty, z odsetkiem CR wynoszącym 62% po 5 latach terapii [39].

Jak poprawić procedurę auto-HSCT?

Jednym z najważniejszych warunków powodzenia auto-HSCT jest przeszczepienie dobrego preparatu komórek krwiotwórczych. O jakości takiego preparatu świadczą: duża liczba komórek macierzystych ($> 2,5 \times 10^6/\text{kg}$ biorcy, a najlepiej $> 5,0 \times 10^6/\text{kg}$), brak zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi, właściwa liczba komórek immunologicznie kompetentnych (T, B, komórek naturalnej cytotoxyczności [NK, *natural killer*], dendrytycznych), a także odpowiednia proporcja między komórkami macierzystymi, odpowiedzialnymi za odnowę hematopoezy krótko- i długoterminowej [40].

Preparat przeszczepowy uzyskuje się drogą aferezy po zastosowaniu schematu mobilizacyjnego, który składa się z leków cytostatycznych i G-CSF. Standardowa mobilizacja polega na zastoso-

Tabela 3. Leczenie podtrzymujące po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT)**Table 3.** Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Schemat	Wyniki	Publikacja
Talidomid i pamidronat v. pamidronat	4-letni OS 87% v. 74%; p < 0,04; 3-letni EFS 52% v. 37%; p < 0,009	[34]
Lenalidomid	U 15% chorych poprawiła się jakość remisji, w tym u 36/405 pacjentów uzyskano CR	[36]
Bortezomib po PAD i auto-HSCT v. talidomid po VAD i auto-HSCT	Odpowiedź co najmniej PR 92% v. 77%; p = 0,01; CR 15% v. 4%; p = 0,05	[37]
Bortezomib z talidomidem i deksametazonem	U 6/40 (15%) chorych uzyskano remisję molekularną	[38]

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PAD — bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; VAD — winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon

waniu cyklofosfamidu i G-CSF, a w przypadku niepowodzenia można podawać G-CSF w połączeniu z etopozydem lub cytarabiną [41]. Duże nadzieje na zwiększenie efektywności mobilizacji komórek macierzystych daje nowy lek — pleryksafor, który, poprzez przerwanie wiązania CXCR4 i SDF1 α , ułatwia uwalnianie komórek macierzystych ze szpiku kostnego do krwi obwodowej [42].

Kolejnym ważnym elementem procedury przeszczepowej jest rodzaj schematu kondycjonującego. Od wielu lat standardem pozostaje podanie melfalanu w dawce 200 mg/m², co według analizy grupy IFM daje dłuższy OS w stosunku do zastosowania schematu melfalan 140 mg/m² z TBI (8 Gy) [43]. Ostatnio w celu optymalizacji kondycjonowania do melfalanu dołącza się busulfan, ewentualnie stosuje połączenie busulfanu z cyklofosfamidem [44, 45]. Najnowszy sposób kondycjonowania polega na włączeniu w schemat mieloablacyjny bortezomibu, który — jak się okazało — działa synergistycznie w stosunku do melfalanu, nie zwiększając jego toksyczności. W badaniu grupy IFM wykazano możliwość uzyskania u 70% chorych co najmniej VGPR po auto-HSCT, poprzedzonym takim właśnie kondycjonowaniem. Porównanie wyników leczenia tej właśnie grupy chorych z wcześniejszą grupą kondycjonowaną tylko melfalanem wykazało istotne statystycznie zwiększenie częstości CR w przypadku dołączenia bortezomibu (35% v. 11%; p = 0,001) [46].

Jakie jest znaczenie allo-HSCT w leczeniu chorych na szpiczaka?

Mimo że procedurę allo-HSCT u chorego na PCM wykonano wcześniej niż auto-HSCT, bo już w 1957 roku [47], nadal nie należy ona do standardów leczenia. A jest to przecież jedyny sposób, któ-

ry może doprowadzić do pełnego wyleczenia. Sytuacja taka wynika przede wszystkim ze znacznej śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, *transplant-related mortality*), sięgającą w niektórych opracowaniach nawet 50% [48, 49]. Dotyczy to jednak transplantacji z mieloablacyjnym kondycjonowaniem, z tego wynika stopniowe wypieranie tej metody przez transplantację z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*), po której TRM zmniejszyła się do 10–20% [48, 49]. Głównym problemem medycznym związanym z allo-HSCT i RIC jest choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) — zarówno jej postać ostra, jak i przewlekła, która wikła przebieg potransplantacyjny u 30–50% chorych [49]. Najczęściej stosowane schematy kondycjonujące to fludarabina z melfalanem (140 mg/m²) lub fludarabina z niskodawkowanym TBI.

Sposobem na zwiększenie szansy na powodzenie allo-HSCT jest wcześniejsze wykonanie auto-HSCT, co znacznie zmniejsza masę guza i nasila intensywność reakcji przeszczep przeciw szpiczakowi. Do tej pory opublikowano wyniki cząstkowe lub pełne kilku badań porównujących wartość tandemowej autotransplantacji *versus* auto-HSCT z następową RIC allo-HSCT (tab. 4) [50–52]. W badaniu grupy IFM nie wykazano istotnych różnic mierzonych jako odsetek 5-letniego EFS u chorych poddanych tym metodom leczenia [50]. Być może, wynika to z kwalifikacji do drugiej grupy chorych obciążonych wysokim ryzykiem (duże stężenie β_2 -mikroglobuliny, del13q–), ponieważ w pozostałych badaniach RIC allo-HSCT po auto-HSCT okazało się metodą w różnym stopniu skuteczniejszą niż tandemowe auto-HSCT. Na szczególną uwagę zasługują wyniki badania Bruno i wsp. [51], którzy wykazali statystycznie znamienne wydłużenie EFS

Tabela 4. Badania randomizowane porównujące auto- i allo-HSCT

Table 4. Randomized trials comparing auto- and allo-HSCT

Autor (grupa), rok	Typ transplantacji	EFS/PFS, mediana (mies.)	OS, mediana (mies.)	Publikacja
Garban (IFM), 2006	auto-HSCT tandemowa	30	41	[50]
	v. auto-HSCT i RIC allo-HSCT	25	35	
Bruno (Grupa włoska), 2007	auto-HSCT tandemowa	29	54	[51]
	v. auto-HSCT i RIC allo-HSCT	35 (p = 0,02)	80 (p = 0,01)	
Rosinol (PETHEMA), 2008	auto-HSCT tandemowa	20	58	[52]
	v. auto-HSCT i RIC allo-HSCT	26	60	

auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; IFM — *Intergrupe Francophone du Myélome*; RIC (*reduced-intensity conditioning*) — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; PETHEMA — *Programa para el Tratamiento de Hemopatías Maligna*

(mediana 35 v. 29 miesięcy; p = 0,02) i OS (80 v. 54 miesiące; p = 0,01) u chorych poddanych procedurze RIC allo-HSCT po auto-HSCT w porównaniu z tandemowym auto-HSCT [51].

Podsumowanie

Wprowadzenie w ostatnich latach wielu nowych i skutecznych leków zmieniło postrzeganie roli HSCT w leczeniu chorych na szpiczaka. Udokumentowano, że talidomid, lenalidomid i bortezomib poprawiają jakość remisji przed auto-HSCT, co wpływa na wydłużenie OS. Poza indukcją remisji leki te znalazły zastosowanie w konsolidacji, kondycjonowaniu i podtrzymywaniu, co w połączeniu z HSCT stanowi o skuteczności TT. Należy podkreślić, że auto-HSCT nadal należy do standardowych metod terapeutycznych w I linii u chorych przed 65. rokiem życia. Zastosowanie tandemowego auto-HSCT przynosi korzyść jedynie u chorych, którzy po pierwszej transplantacji osiągnęli odpowiedź gorszą niż VGPR. Jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie jest allo-HSCT, którą należy ograniczyć do młodych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i mających odpowiedniego dawcę. Preferowaną metodą jest RIC allo-HSCT po uprzednim zmniejszeniu masy guza za pomocą auto-HSCT, najlepiej w ramach badania klinicznego.

Piśmiennictwo

- Morabito F., Gentile M., Mazzone C. i wsp. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85: 181–191.
- Alexanian R., Haut A., Khan A.U. i wsp. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1996; 208: 1680–1685.
- McElwain T.J., Powles R.L. The role of high-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822–844.
- Barlogie B., Alexanian R. Therapy of primary resistant and relapsed multiple myeloma. *Onkologie* 1986; 9: 210–214.
- Thomas J., Liu F., Link D.C. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9: 183–189.
- Tricot G., Jagannath S., Vesole D. i wsp. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995; 85: 588–596.
- Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 91–97.
- Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1875–1883.
- Bladé J., Rosinol L., Sureda A. i wsp. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755–3759.
- Ferland J.P., Katsahian S., Divine M. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9227–9233.
- Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 929–936.
- Hołowiecki J., Stella-Hołowiecka B. Rola transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. W: Jurchyszyn A., Skotnicki A. (red.). *Szpiczak mnogi*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Kraków 2010: 207–232.
- Attal M., Harousseau J.L., Facon T. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495–2502.

14. Cavo M., Di Raimondo F., Zamagni E. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5001–5007.
15. Gertz M.A., Ghobrial I., Harousseau J.L. Multiple myeloma: biology, standard therapy, and transplant therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (supl. 1): 46–52.
16. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 278–88.
17. Kim J.S., Kim K., Cheong J.W., Min Y.H. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 463–470.
18. Anderson K. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action — similarities and differences. *Semin. Hematol.* 2005; 42: 3–8.
19. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine–doxorubicin–dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35–39.
20. Wu P., Davies F.E., Horton C. i wsp. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide–vincristine–doxorubicin–methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 2335–2338.
21. Dmoszyńska A., Kraj M., Walter-Croneck A. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haemat. Pol.* 2009; 40: 747–776.
22. Schwartz R.N., Vozniak M. Current and emerging treatments for multiple myeloma. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14: 12–18.
23. Richardson P., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
24. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 165–172.
25. Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–2498.
26. Popat R., Oakrvee H.E., Hallam S. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 512–516.
27. Palumbo A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur. J. Haematol.* 2010; 84: 379–390.
28. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
29. Mateos M.M., Lopez-Corral L., Hernandez T.M. i wsp. Multi-center, randomized, open-label, phase III trial of lenalidomide-dexamethasone (Len/dex) versus therapeutic abstinence in smoldering multiple myeloma at high risk of progression to symptomatic PCM: results of the first interim analysis. *Blood* 2009; 114: abstrakt 614.
30. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 158.
31. Richardson P., Jagannath S., Raje N. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) as front-line therapy for patients with multiple myeloma (PCM): Preliminary results of a phase 1/2 study. *Blood* 2007; 110: abstrakt 187.
32. Palumbo A., Falco P., Gay F. Bortezomib–doxorubicin–dexamethasone as induction prior to reduced intensity autologous transplantation followed by lenalidomide as consolidation/maintenance in elderly untreated myeloma patients. *Blood* 2008; 112: abstrakt 159.
33. San-Miguel J.F., Mateos M.W. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology. ASH Educational Book*, Washington 2009: 555–565.
34. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. i wsp. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
35. Spencer A., Prince H.M., Roberts A. i wsp. Australasian Leukaemia Lymphoma Group (ALLG). Thalidomide improves survival when used following ASCT. *Haematologica* 2007; 92 (supl. 2): abstrakt S7b.5.
36. Attal M., Harousseau J.L., Marit G. Lenalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective, randomized study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). *Blood* 2009; 114: abstrakt 529.
37. Sonneveld P., van der Holt B., Schmidt-Wolf I.G.H. First analysis of HOVON-65/GPCMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) versus VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (PCM). *Blood* 2008; 112: abstrakt 653.
38. Ladetto M., Pagliano G., Ferrero S. Major shrinking of residual tumor cell burden and achievement of molecular remissions in myeloma patients undergoing post-transplant consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone: a qualitative and quantitative PCR study. *Blood* 2008; 112: 3683.
39. van Rhee F., Szymonifka J., Anaissie E. Total therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010; 116: 1220–1227.
40. Bensinger W., DiPersio J.F., McCarty J.M. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 181–195.
41. Nakasone H., Kanda Y., Ueda T. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 809–814.
42. DiPersio J.F., Stadtmauer E.A., Nademanee A. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 5720–5726.
43. Moreau P., Facon T., Attal M. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
44. Talamo G., Claxton D.F., Dougherty D.W. BU and CY as conditioning regimen for autologous transplant in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 157–161.

45. Blanes M., de la Rubia J., Lahuerta J.J. Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 216–222.
46. Roussel M., Moreau P., Huynh A. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood* 2010; 115: 32–37.
47. Kyle R.A., Rajkumar V. Multiple myeloma. *Hematology. ASH Educational Book*, Washington 2008: 224–234.
48. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 480–492.
49. Bladé J., Rosiñol L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20: 697–704.
50. Garban F., Attal M., Michallet M. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474–3480.
51. Bruno B., Rotta M., Patriarca F. i wsp. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1110–1120.
52. Rosiñol L., Pérez-Simón J.A., Sureda A. i wsp. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3591–3593.