

Contents lists available at ScienceDirect**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original research article****Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytozy wśród polskich pacjentów****Therapy of relapsed and refractory plasma cell myeloma in Polish population – analysis****Edyta Subocz^{*}, Janusz Hałka**

Klinika Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 01.10.2015

Zaakceptowano: 06.11.2015

Dostępne online: 19.11.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytozy
- nawrót
- oporność
- bortezomib
- lenalidomid

Keywords:

- Plasma cell myeloma
- Relapse
- Refractoriness
- Bortezomib
- Lenalidomide

A B S T R A C T

The treatment of relapsed and refractory plasma cell myeloma is a real challenge, especially in case of resistance to proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs (IMiDs). The situation is complicated by the lack of commonly accepted therapeutic guidelines. This study summarizes therapeutic strategies used to treat recurrent plasma cell myeloma in Polish population before 2015, when bortezomib has become available in the first-line therapy. We focused mainly on the use of IMiDs and proteasome inhibitors. To analyze the situation medical records of patients treated in 21 Polish hematological centers have been reviewed. In total data on 400 patients were analyzed and extrapolated to the national level to obtain data on 7293 patients (400/7293). Mean number of applied therapies was 1.7. Half of the patients were treated with two or more chemotherapy regimens. Second-line therapy most commonly included: VD, PAD, thalidomide in monotherapy and MP regimen. Combinations of two drugs, namely lenalidomide, thalidomide or bortezomib with dexamethasone, were most often used in third-line therapy. Fourth-line treatment most commonly consisted of MPT regimen and dexamethasone monotherapy. At least PR was observed in 73%, 82%, and 50% of patients treated with II, III and IV-line therapy, respectively. Complications were observed in at least half of the patients regardless the type of treatment. Polyneuropathy and myelotoxicity were the most common adverse events.

The outcome of recurrent plasma cell myeloma treatment in Polish patients was relatively good, probably because of rare use of bortezomib and lenalidomide in first-line therapy.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 810 80 89; fax: +48 22 681 66 94.

Adres email: suboczka@poczta.onet.pl (E. Subocz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.11.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem charakteryzującym się rozrostem atypowych plazmocytoów produkujących monoklonalną immunoglobulinę, co objawia się uszkodzeniem narządów i tkanek, pod postacią niewydolności nerek, uszkodzenia układu kostnego, niedokrwistości czy też upośledzenia funkcji układu immunologicznego. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano blisko 1300 nowych zachorowań, co stanowiło około 19% wszystkich nowotworów układu limfoidalnego u dorosłych [1]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki jest to drugi pod względem częstości zachorowania nowotwór układu krwiotwórczego [2].

Niewątpliwie w ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się istotny postęp w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Było to możliwe dzięki lepszemu poznaniu biologii choroby, zidentyfikowaniu czynników rokowniczych czy też zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Wydaje się jednak, że największe znaczenie miało zastosowanie nowych leków o odmiennych do dotychczas stosowanych mechanizmach działania, takich jak inhibitory proteasomów i związki immunomodulujące. Wprowadzenie do leczenia szpiczaka plazmocytoowego po 2000 roku najpierw talidomidu, a następnie bortezomibu i lenalidomidu przelożyło się na wzrost odsetka odpowiedzi i, co najważniejsze, na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych, także w przypadku choroby nawrotowej [2, 3].

Pomimo tych znaczących postępów szpiczak plazmocytowy nadal jest chorobą nieuleczalną charakteryzującą się nawrotowym przebiegiem. U większości chorych progresja choroby występuje w ciągu 3 lat od uzyskania remisji. Dodatkowo czas trwania remisji po każdym kolejnym nawrocie jest coraz krótszy, a szczególnie niekorzystnie rokują pacjenci oporni na bortezomib i lenalidomid [1, 4-6].

Wybór optymalnej terapii w chorobie nawrotowej jest dużym wyzwaniem z uwagi na konieczność uwzględnienia wielu danych dotyczących zarówno aktywności choroby, czynników ryzyka, jak też stanu ogólnego pacjenta czy też skuteczności dotychczasowego postępowania. Decyzję utrudnia też brak powszechnie zalecanego standardu postępowania oraz wysokie koszty leczenia nowymi preparatami. Dodatkowo, nie znamy naturalnego przebiegu choroby w sytuacji coraz powszechniejszego zastosowania leków o nowych mechanizmach działania już w pierwszej linii.

Celem pracy było poznanie odpowiedzi na pytanie, jak leczeni byli pacjenci z oporną i nawrotową postacią szpiczaka plazmocytoowego przed 2015 rokiem w realiach polskich, oraz określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej chemioterapii.

Materiały i metody

Przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej pacjentów leczonych z powodu szpiczaka plazmocytoowego w 21 ośrodkach w Polsce. Ośrodki biorące udział w rejestrze zostały wytypowane na podstawie bazy ośrodków leczących pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, przygotowanej w oparciu o dane dotyczące finansowania programu

lekowego wg NFZ dla tej jednostki chorobowej. Rejestracja obejmowała wszystkich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy zgłosili się do lekarza w ciągu 4 tygodni trwania badania. Pacjentów monitorowano na przełomie marca i kwietnia 2014 roku. Ośrodki o najwyższym potencjale miały określony górny limit raportowania pacjentów. Po osiągnięciu założonego limitu lekarze z tych ośrodków odnotowywali kolejnych pacjentów, którzy zgłosili się do nich w czasie trwania badania, bez wprowadzania ich danych. Informacja o tych dodatkowych pacjentach była zbierana dla celów projekcji danych w kwestionariuszu podsumowującym. Łącznie wprowadzono do analizy 400 pacjentów. Dane zostały przeniesione na poziom narodowy. Zmienne użyte w projekcji to: liczba pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym wprowadzonych do rejestru w okresie badania, częstotliwość wizyt poszczególnych pacjentów w ciągu roku w badanych ośrodkach, liczba wszystkich pacjentów ze szpiczakiem w ośrodku w okresie badania i okres uczestnictwa danego ośrodka w badaniu. Wszystkie analizy na podstawie danych pochodzących z dokumentacji medycznej przygotowane zostały na bazie danych projektowych.

Wyniki

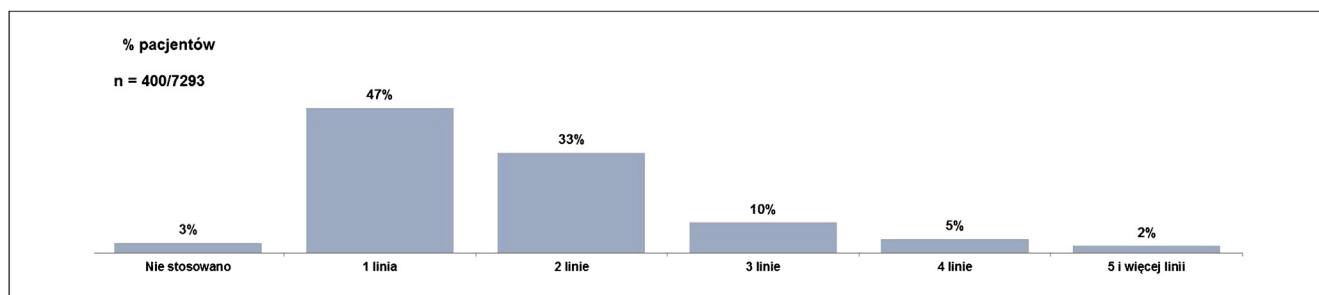
Przeanalizowano dokumentację medyczną 400 pacjentów leczonych obecnie z powodu szpiczaka plazmocytoowego, co w przeliczeniu na populację pozwoliło uzyskać dane dotyczące 7293 osób. Średni wiek pacjentów w momencie badania wynosił 66 lat, w momencie rozpoznania 63 lata, mężczyźni stanowili 54%, zaś kobiety 46% analizowanych przypadków. W trakcie realizowania badania w stopniu I, II i III zaawansowania choroby według klasyfikacji Durie i Salmona było odpowiednio 39%, 27% i 23% pacjentów.

Średnia liczba zastosowanych linii leczenia wyniosła 1,7 (minimum 0, maximum 8). Dokładnie połowa pacjentów leczona była dwoma lub więcej liniami chemioterapii (Ryc. 1). Drugą, trzecią i czwartą linię chemioterapii otrzymało odpowiednio 139, 64 i 30 pacjentów, a liczby te po projekcji na poziom narodowy odpowiadają grupie pacjentów odpowiednio: 2811, 960 i 404.

W tabeli I przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu II, III i IV linii oraz ocenę odpowiedzi na to leczenie. Działania niepożądane oraz powody opóźnienia podania kolejnego cyklu chemioterapii zebrano w tabeli II.

Druga linia leczenia

W pierwszym nawrocie najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii były: VD, tj. bortezomib z deksametazonem (18%), PAD, tj. bortezomib, doksorubicyna i deksametazon (16%), talidomid w monoterapii (14%) oraz schemat MP – melafalan z prednizonem (13%). U blisko 65% pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie, co najmniej częściową remisję (\geq PR) stwierdzono w 73% analizowanych przypadkach. U 49% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stosowanego leczenia, a najczęściej raportowanymi były: polineuropatia (62%) i mielotoksyczność (34%). Konieczność przesunięcia kolejnego cyklu chemioterapii zaistniała u 18% pacjentów, głównie z powodu infekcji i neutropenii.



Ryc. 1 – Liczba zastosowanych linii leczenia (zliczono wszystkie rozpoczęte)
 Fig. 1 – The number of administered treatment regimens (counted all started)

Tabela I – Schematy leczenia stosowane w II, III i IV linii oraz ocena odpowiedzi na to leczenie
 Table I – II, III, and IV-line treatment regimens and assessment of response to the therapy

Schematy leczenia stosowane w II linii (n = 139/2811)	%	Schematy leczenia stosowane w III linii (n = 64/960)	%	Schematy leczenia stosowane w IV linii (n = 30/404)	%
VD	18	LD	31	MPT	24
PAD	16	TD	13	Deksametazon	14
Talidomid	14	VD	9	VCD	10
MP	13	CTD	8	MP	9
RD	6	PAD	8	LD	8
CTD	5	VAD	6	TD	7
TD	5	Deksametazon	3	VBM(L)CP	6
Bortezomib	3	VMP	3	Talidomid	6
Deksametazon	3	VTD-PACE	2	VD	3
VTD	3	MP	2	CTD	3
CD	2	VBM(L)CP	2	Lenalidomid	2
MPT	1,5	Lenalidomid	1	VMP	1
VBM(L)CP	1,3	VTD	1	MPT	24
VAD	1,1	Bortezomib	1	Inny schemat	7
VTD- PACE	0,2	Talidomid	0,5		
Inny schemat	8	Inny schemat	11		
Odpowiedź na II linię leczenia (możliwa do oceny w 64,5%) (n = 93/1705)		Odpowiedź na III linię leczenia (możliwa do oceny w 76%) (n = 44/685)		Odpowiedź na IV linię leczenia (możliwa do oceny w 76%) (n = 21/305)	
• sCR	3	• CR	9	• CR	7
• CR	5	• VGPR	35	• VGPR	17
• VGPR	25	• PR	38	• PR	26
• PR	40	• SD	13	• SD	36
• SD	21	• PD	5	• PD	14
• PD	6				

VD – bortezomib, deksametazon; PAD – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; TD – talidomid, deksametazon; LD – lenalidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; CD – cyklofosfamid, deksametazon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; VBM(L)CP – winkrystyna, karmustyna albo lomustyna, cyklofosfamid, melfalan, prednizon, mesna; VAD – winkrystyna, adriamycyna/doksorubicyna, deksametazon, VTD – PACE – bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, etopozyd, cyklofosfamid, adriamycyna/doksorubicyna; VMP – bortezomib, melfalan, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon

sCR (stringent complete remission) – rygorystyczna całkowita remisja; CR (complete remission) – całkowita remisja; VGPR (very good partial remission) – bardzo dobra częściowa remisja; PR (partial remission) – częściowa remisja; SD (stable disease) – stabilna choroba; PR (progressive disease) – progresja choroby

Trzecia linia leczenia

Kombinacje dwóch leków, a mianowicie lenalidomid z deksametazonem (31%), talidomid z deksametazonem (13%) i bortezomib z deksametazonem (9%) były najczęściej wybierane przez lekarzy w terapii trzeciego rzutu. W wyniku takiego postępowania co najmniej częściową remisję (\geq PR)

uzyskano u 82% chorych (ocena odpowiedzi na leczenie możliwa była w 76% przypadków). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u 66% pacjentów, były: działanie mielotoksyczne (48%) oraz polineuropatia (45%). Terminowości leczenia nie zachowano u 29% chorych, z powodu neutropenii (48%), niedokrwistości (39%) i powikłań infekcyjnych (30%).

Tabela II – Rodzaj działań niepożądanych oraz powody braku terminowości leczenia
Table II – Type of adverse events and causes of treatment delay

Druga linia leczenia	%	Trzecia linia leczenia	%	Czwarta linia leczenia	%
Działania niepożądane (analizowano 130 pacjentów/2641) Rodzaj działań niepożądanych (n = 73/1298)	49	Działania niepożądane (analizowano 60 pacjentów/897) Rodzaj działań niepożądanych (n = 41/590)	66	Działania niepożądane (analizowano 30 pacjentów/400) Rodzaj działań niepożądanych (n = 17/225)	56
Polineuropatia	62	Mielotoksyczność	48	Polineuropatia	54
Mielotoksyczność	34	Polineuropatia	45	Mielotoksyczność	46
Neuropatia bólowa	9	Neuropatia bólowa	15	Neuropatia bólowa	7
Żylna choroba zakrzepowo/zatorowa	8	Żylna choroba zakrzepowo/zatorowa	12	Infekcje	1
Infekcje	6	Infekcje	2		
Zaburzenia kardiologiczne	2	Zaburzenia kardiologiczne	1		
Inne	9	Inne	4		
Przesunięcie podania kolejnego cyklu (analizowano 130 pacjentów/2641) Powody opóźnień podania cyklu (n = 30/488)	18	Przesunięcie podania kolejnego cyklu (analizowano 60 pacjentów/897) Powody opóźnień podania cyklu (n = 19/258)	29	Przesunięcie podania kolejnego cyklu (analizowano 30 pacjentów/400) Powody opóźnień podania cyklu (n = 7/150)	38
Infekcja	41	Neutropenia	48	Neutropenia	62
Neutropenia	35	Niedokrwistość	39	Zaburzenia kardiologiczne/naczyniowe	52
Zaburzenia kardiologiczne/naczyniowe	17	Infekcja	30	Infekcja	33
Małopłytkowość	13	Zależne od pacjenta/systemu	14	Niedokrwistość	13
Zależne od pacjenta/systemu	5	Małopłytkowość	10	Zależne od pacjenta/systemu	6
Niedokrwistość	2	Zaburzenia kardiologiczne/naczyniowe	1	Inne	17
Inne	19	Inne	19		

Czwarta linia leczenia

Schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i deksametazon w monoterapii były najczęściej stosowane w leczeniu czwartej linii, MPT u 24%, a deksametazon u 14% pacjentów. U 76% chorych możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie. Co najmniej częściową remisję uzyskano u połowy pacjentów. W 56% przypadków wystąpiły działania niepożądane, najczęściej polineuropatia (54%) i mielosupresja (46%). Jeśli zdarzały się przesunięcia w podaniu kolejnego cyklu chemioterapii (u 38%), to ich powodem były głównie neutropenia (62%), zaburzenia kardiologiczne lub naczyniowe (52%) oraz powikłania infekcyjne (33%).

Działania niepożądane zastosowanego leczenia II, III i IV linii wystąpiły odpowiednio u 49%, 66% i 56% pacjentów. Prawie u wszystkich chorych (u 98% pacjentów leczonych II

linią oraz u 100% pacjentów leczonych III i IV liniją) działania niepożądane były powodem wprowadzenia zmian w postępowaniu terapeutycznym. Najczęściej lekarze redukowali dawkę leku, rezygnowali z jego stosowania lub czasowo odstawiali preparat. W części przypadków konieczne było wprowadzenie leków łagodzących objawy. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli III.

Odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi liniami leczenia zostały wyliczone na podstawie daty rozpoczęcia każdej linii i tak średni odstęp pomiędzy I a II linią leczenia wyniósł 19 miesięcy (zakres: 1,6–80,8 miesiąca), między II a III 16 miesięcy (zakres: 3,5–49,9 miesiąca), zaś między III a IV 19 miesięcy (zakres: 7,3–38,2 miesiąca).

W analizowanym materiale u 86 pacjentów (dane estymowano na 1503 osoby) zastosowano wysokodawkową chemioterapię wspomaganą autoprzeszczepieniem komórek

Tabela III – Rodzaj wprowadzonych zmian w leczeniu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Table III – Type of changes in treatment regimen in case of adverse events

Druga linia leczenia (n = 33/807)	%	Trzecia linia leczenia (n = 19/283)	%	Czwarta linia leczenia (n = 12/187)	%
Redukcja dawki	45	Redukcja dawki	42	Opuszczenie dawki, redukcja częstości podawania	57
Rezygnacja ze stosowania leku	16	Zastosowanie leczenia objawowego	29	Rezygnacja ze stosowania leku	25
Czasowe odstawienie leku	12	Rezygnacja ze stosowania leku	21	Zamiana na inny lek	14
Zastosowanie leczenia objawowego	10	Zamiana na inny lek	8	Redukcja dawki	6
Zamiana na inny lek	3			Inne	2
Opuszczenie dawki, redukcja częstości podawania	2				
Inne	12				

Tabela IV – Zastosowanie bortezomibu, talidomidu, lenalidomidu i melfalanu w II, III, IV linii leczenia
Table IV – The use of bortezomib, thalidomide, lenalidomide and melphalan in II, III, and IV-line treatment

	Bortezomib		Talidomid		Lenalidomid		Melfalan	
	Schematy, w których stosowano bortezomib	% osób	Schematy, w których stosowano talidomid	% osób	Schematy, w których stosowano lenalidomid	% osób	Schematy, w których stosowano melfalan	% osób
II linia	1.VD	18%	1.Talidomid	14%	1.LD	6%	1.MP	13%
	2.PAD	16%	2.CTD	5%	2.Inne	2%	2.MPT	1,5%
	3.Bortezomib	3%	3.TD	5%			3.VBM(L)CP	1,3%
	4.VTD	3%	4.VTD	3%				
	5.VTD-PACE	0,2%	5.MPT	1,5%				
	6.Inne	4,0%						
	Suma	44,2%	Suma	28,5%	Suma	8%	Suma	15,8%
III linia	1.VD	9%	1.TD	13%	1.LD	31%	1.VMP	3%
	2.PAD	8%	2.CTD	8%	2.Lenalidomid	1%	2.MP	2%
	3.Bortezomib	1%	3.VTD-PACE	2%			3.VBM(L)CP	2%
	4.VMP	3%	4.VTD	1%				
	5.VTD-PACE	2%	5.Talidomid	0,5%				
	6.VTD	1%						
	Suma	24%	Suma	23,5%	Suma	32%	Suma	7%
IV linia	1.VCD	10%	1.MPT	24%	1.LD	8%	1.MPT	24%
	2.VD	3%	2.TD	7%	2.Lenalidomid	2%	2.MP	9%
	3.VMP	1%	3.Talidomid	6%			3.VBM(L)CP	6%
			4.CTD	3%			4.VMP	1%
	Suma	15%	Suma	39%	Suma	10%	Suma	40%

VD – bortezomib, deksametazon; PAD – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; TD – talidomid, deksametazon; LD – lenalidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; CD – cyklofosfamid, deksametazon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; VBM(L)CP – winkrystyna, karmustyna albo lomustyna, cyklofosfamid, melfalan, prednizon, mesna; VAD – winkrystyna, adriamycyna/doksorubicyna, deksametazon, VTD-PACE – bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, etopozyd, cyklofosfamid, adrimycyna/doksorubicyna; VMP – bortezomib, melfalan, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon

krwiotwórczych, co stanowiło 21% wszystkich chorych. U 91% pacjentów procedurę tę zastosowano w pierwszej linii, zaś tylko u 9% w kolejnych liniach leczenia.

Następnie policzono, jak często stosowano bortezomib, leki immunomodulujące oraz melfalan w każdej z ocenianych linii leczenia. Użycie bortezomibu, w różnych kombinacjach leków, było najczęstsze w pierwszym nawrocie (44%) i zmniejszało się z każdą kolejną linią leczenia. Lenalidomid najczęściej był wybierany przez lekarzy w III rzucie (32%), zaś talidomid w kombinacji z różnymi związkami, stosunkowo często w każdym kolejnym nawrocie (28% II linia, 23% III linia, 39% IV linia). Zastosowanie melfalanu było najpowszechniejsze w IV linii leczenia (40%) (Tab. IV).

Omówienie

Pomimo ogromnego postępu, jaki nastąpił w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ciągu ostatnich kilkunastu lat, choroba nadal pozostaje nieuleczalna. Nieuchronnie u większości pacjentów występuje progresja choroby, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia [7].

Sytuację komplikuje brak powszechnie zalecanego standardu postępowania w sytuacji nawrotu choroby i oporności na leczenie, a zalecenia są stale uaktualniane w oparciu

o publikowane wyniki tocących się badań [1, 8–14]. Przy wyborze optymalnej terapii należy rozważyć wiele aspektów zależnych od pacjenta i specyfiki choroby, aby uzyskać pożądaną równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem, a także wybrać odpowiedni moment jej wdrożenia. Każdorazowo decyzja powinna być podejmowana indywidualnie.

U niewielkiej liczby stosunkowo młodych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z obecnością wskaźników wysokiego ryzyka choroby można rozważyć przeszczep allogeniczny, którego przeprowadzenie jest uzasadnione wówczas, gdy remisja po autotransplantacji trwała krócej niż 18 miesięcy [1, 8, 10]. W sytuacji wystąpienia nawrotu choroby po tym okresie [1, 8, 14], a według niektórych autorów lub rekomendacji grup roboczych powyżej 24–36 miesięcy [10, 11], powinno się rozważyć wykonanie drugiej autotransplantacji.

W analizowanym materiale leczenia postaci nawrotowych szpiczaka wśród polskich chorych wysokodawkową chemioterapię wspomaganą autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych zastosowano u 86 pacjentów (dane estymowano na 1503 osoby), głównie jednak jako kontynuacja leczenia pierwszej linii i tylko w 9% w przypadku nawrotu. Wydaje się, że ta forma leczenia postaci nawrotowych była rzadko wykorzystywana, zważywszy na to, że średni odstęp pomiędzy I a II linią leczenia wyniósł 19 miesięcy, zaś między II a III oraz III a IV odpowiednio 16 i 19 miesięcy.

Zdecydowana większość pacjentów była leczona zachowawczo. Na wybór terapii ma wpływ rodzaj stosowanego

wcześniej leczenia i jego ewentualna toksyczność, stopień i długość trwania odpowiedzi oraz stan ogólny pacjenta. Najpotężniejszym orężem są inhibitory proteasomów oraz związki immunomodulujące i, według wszystkich rekomendacji, są one wskazane w przypadku braku ich wcześniejszego wykorzystania w terapii [1, 4, 5, 8-14]. Ponowne zastosowanie tej samej chemioterapii jest możliwe w sytuacji, gdy odpowiedź na nią trwała stosunkowo długo, tj. powyżej 6-12 miesięcy. Jednak gdy remisja jest krótsza lub wystąpiła istotna toksyczność związana z leczeniem, zaleca się zastosowanie preparatu o innym mechanizmie działania [1, 8, 13].

Przed erą tzw. nowych leków w leczeniu opornych i nawrotowych postaci szpiczaka plazmocytozowego wykorzystywano kombinację związków alkilujących, antybiotyków antracyklinowych i steroidów, jednak mediana przeżycia tak leczonych pacjentów nie przekraczała 2 lat. Zastosowanie leków o nowych mechanizmach działania, zazwyczaj w różnych kombinacjach z tradycyjnymi związkami cytotoksycznymi pozwoliło uzyskać odpowiedź u około 88% pacjentów z chorobą oporną i nawrotową, a mediana całkowitego przeżycia wydłużyła się do blisko 3 lat [5].

W warunkach polskich bortezomib i lenalidomid stosowane były najczęściej w pierwszym i drugim nawrocie, gdzie co najmniej częściową remisję stwierdzono u 73% i 82% pacjentów. Należy podkreślić, że bortezomib i lenalidomid u przeważającej liczby tych chorych były zastosowane po raz pierwszy, a 55% pacjentów po rozpoznaniu, w I linii, było leczonych schematem CTD. Leki te stosunkowo rzadko były ponownie podawane w kolejnym nawrocie, a jeśli tak, to bortezomib częściej niż lenalidomid. Bortezomib najszerzej był wykorzystywany w II rzucie leczenia i z każdym kolejnym częstość jego zastosowania malała. Lenalidomid w połączeniu z deksametazonem był wybierany u co trzeciego pacjenta w III linii leczenia zaś jego wykorzystanie w innych liniach było stosunkowo niewielkie. Obserwacje te wynikają z możliwości i ograniczeń stosowania powyższych leków w Polsce zgodnie z obowiązującym wówczas programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia dla bortezomibu oraz warunkami stosowania lenalidomidu w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej. Talidomid, którego zastosowanie nie było ograniczone programem lekowym, był stosowany równie często w każdej kolejnej linii leczenia nawrotu.

Ponowne zastosowanie tych samych leków w przypadku kolejnego nawrotu choroby jest możliwe pod warunkiem akceptowalnej toksyczności i adekwatnej długości trwania odpowiedzi na wcześniej zastosowane leki [15, 16].

Knopf i wsp. [17] przeprowadzili metaanalizę 23 badań, w których pacjenci z oporną/nawrotową chorobą byli ponownie leczeni bortezomibem. Odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) wyniósł około 39%, zaś mediany czasu do progresji (TTP) i całkowitego przeżycia (OS) odpowiednio 7,5 oraz 16,6 miesiąca. Wynik ten jest zadawalający w kontekście ORR 43% i 52% w sytuacji zastosowania bortezomibu u osób wcześniej na niego nie eksponowanych, co wykazano w badaniu APEX oraz MMY-3021 [18, 19]. Autorzy uważają, że bortezomib zastosowany ponownie jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, szczególnie u pacjentów wrażliwych na ten związek przy wcześniejszym

zastosowaniu (nieopornych) oraz u tych z ≤ 4 poprzedzającymi liniami chemioterapii. W tych dwóch podgrupach chorych odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) był jeszcze wyższy i wyniósł odpowiednio 57,2% oraz 43,4% [17].

Jak już wspomniano, bortezomib był najczęściej wykorzystywany w pierwszym nawrocie, gdzie co najmniej PR uzyskano u 73% pacjentów. Oczywiście wynik ten nie jest równoznaczny z oceną skuteczności bortezomibu, ale aż 44% zastosowanych schematów chemioterapii w tej linii było opartych na tym związku. Tak dobrą odpowiedź można tłumaczyć brakiem wcześniejszego eksponowania pacjentów na ten preparat i być może również faktem częstego łączenia leku z deksametazonem i doksorubicyną w schemacie PAD. Wiadomo również, że bortezomib jest skuteczny u chorych leczonych wcześniej talidomidem, a podstawą leczenia I linii w Polsce przed 2015 rokiem były schematy z zastosowaniem tego preparatu [20].

W przypadku nawrotu choroby skuteczne jest również powtórzenie leków immunomodulujących. W badaniach MM-009 i MM-010 udowodniono przewagę lenalidomidu stosowanego łącznie z deksametazonem nad monoterapią samym deksametazonem u osób z chorobą oporną i/lub nawrotową, gdzie ORR wyniosła odpowiednio 60,6% versus 21,9% [21-23]. Przewaga ta była widoczna również w grupie pacjentów eksponowanych w przeszłości na lek immunomodulujący, którym był talidomid, chociaż odsetek odpowiedzi ogółem w takiej konstelacji był nieco mniejszy [24]. W opinii będącej wynikiem pracy panelu ekspertów opublikowanej w 2011 roku [25] podkreślono, że lenalidomid z deksametazonem jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u większości pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem. Zastosowanie lenalidomidu powinno być rozważone już przy pierwszym nawrocie, kiedy to odsetek odpowiedzi jest najwyższy (ORR blisko 67%) i leczenie to przekłada się na wydłużenie OS [26]. Głębokość odpowiedzi zależy od długości stosowania leczenia, dlatego w przypadku uzyskania co najmniej częściowej remisji terapia powinna być kontynuowana [25, 27, 28]. Według najnowszych danych [29], u około 13% pacjentów możliwe jest uzyskanie ≥ 3 -letniego okresu przeżycia wolnego do progresji choroby.

W warunkach polskich ponowne zastosowanie lenalidomidu w nawrocie było rzadkie. Talidomid jednak był wykorzystywany stosunkowo często w każdej kolejnej linii leczenia z częstością zastosowania w IV linii nawet większą niż w pierwszym i drugim nawrocie, co można wiązać, jak już wspomniano, z istniejącymi ograniczeniami formalnymi w ponownym zastosowaniu bortezomibu i lenalidomidu czy też z niewielkim dostępem do badań klinicznych z zastosowaniem najnowszych leków w Polsce.

Związki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów są zalecanymi lekami w chorobie opornej i nawrotowej, ale nie zawsze są skuteczne. Mediany czasu wolnego do progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z nawrotem opornym na jeden z leków immunomodulujących i bortezomib są krótkie i wynoszą odpowiednio 5 i 9 miesięcy, co przedstawili Kumar i wsp. w pracy opublikowanej w 2012 roku. Autorzy przedstawili dane wskazujące, że kolejnym wyborem lekarzy u takich pacjentów najczęściej były związki alkilujące (melfalan i cyklofosfamid), ale też

schematy oparte na cisplatynie czy etopozydzie, gdzie jeden z wymienionych leków był częścią schematu chemioterapii odpowiednio w 46%, 11% i 12% przypadków [6]. W analizowanym materiale leczenia nawrotowych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów obserwowano podobny trend. Zastosowanie melfalanu zdecydowanie wzrosło w IV linii, gdzie był on jednym ze związków w schemacie chemioterapii w 40% przypadków. Wykorzystanie cisplatyny i etopozydu było jednak znikome, niezależnie od analizowanej linii leczenia.

Z szansą dla pacjentów opornych na talidomid, lenalidomid i bortezomib mogą być inne związki alkilujące (bendamustyna), kolejne generacje preparatów immunomodulujących (pomalidomid) i inhibitorów proteasomów (karfilzomib) czy też leki o innych mechanizmach działania, takie jak: przeciwciała monoklonalne i inhibitory deacetylazy histonów [30–35]. Związki te praktycznie nie były stosowane w leczeniu nawrotów szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów przed 2015 rokiem. Tylko jeden z pacjentów był leczony bendamustyną z talidomidem w pierwszym nawrocie zaś u czterech zastosowano karfilzomib w ramach badania klinicznego.

Działania niepożądane chemioterapii w pierwszym i kolejnych nawrotach były stosunkowo częste i wystąpiły u 49%, 66% i 56% pacjentów, odpowiednio po zastosowaniu II, III i IV linii leczenia. Były to powikłania typowe dla stosowanych leków [36–38]. Najczęściej zgłaszano objawy związane z neurotoksycznością oraz obecność cytopenii będących konsekwencją toksycznego wpływu leków na szpik. Co ciekawe, prawie u wszystkich chorych były one powodem wprowadzenia zmian w leczeniu. Najczęściej zredukowano dawkę leku, rezygnowano z jego stosowania lub czasowo odstawiano preparat. Największym problemem była neurotoksyczność związana ze stosowaniem talidomidu i bortezomibu.

Wnioski

Wyniki leczenia analizowanych przypadków opornych/nawrotowych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów były stosunkowo dobre. Co najmniej PR stwierdzono u 73%, 82% i 50% pacjentów leczonych chemioterapią II, III i IV rzutu. Odstępny czasowiec pomiędzy II a III linią leczenia oraz III a IV wyniósł 16 i 19 miesięcy, co pozwala sądzić, że odpowiedzi te były stosunkowo długie. Uzyskane wyniki leczenia są najprawdopodobniej konsekwencją braku ekspozycji pacjentów na bortezomib i lenalidomid w pierwszej linii oraz podawania tych związków w schematach wielolekowych. Bortezomib najczęściej stosowany był w pierwszym nawrocie, zaś lenalidomid w III linii. Po wykorzystaniu tzw. nowych leków sięgano często po melfalan. Talidomid w różnych kombinacjach lekowych był stosowany równie często w każdym kolejnym nawrocie. Spośród wszystkich działań niepożądanych neurotoksyczność stanowiła największy problem.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Powyższa praca została zrealizowana w ramach projektu Klubu Młodego Hematologa – Sekcji Młodych Hematologów zrzeszonych w Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów przy wsparciu firmy Celgene.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013. *Acta Haematol Pol* 2013;44:3–47.
- [2] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
- [3] Kyle RA, Rajkumar SV. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:5–7.
- [4] Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, et al. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:97–111.
- [5] Jakubowiak A. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol* 2012;49(Suppl 1):S16–S32.
- [6] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149–157.
- [7] Kumar SK, Therneau TM, Getz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:867–874.
- [8] Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014;19:829–844.
- [9] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:587–600.
- [10] Holstein SA, Richardson PG, Laubach JP, McCarthy PL. Management of Relapsed Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Jan 31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.026>. pii: S1083-8791(14)01470-0.
- [11] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6). vi133-7.

- [12] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Multiple Myeloma. Version 4.2015.
- [13] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:226-235.
- [14] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
- [15] Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1264-1277.
- [16] Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 2012;26:73-85.
- [17] Knopf KB, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:380-388.
- [18] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-3560.
- [19] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1925-1928.
- [20] Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of bortezomib compared with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;147:531-534.
- [21] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
- [22] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142.
- [23] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-2152.
- [24] Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445-4451.
- [25] Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011;25:749-760.
- [26] Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82:426-432.
- [27] Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010;95:1738-1744.
- [28] San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:38-43.
- [29] Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2014 Nov 7;4:e257. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2014.77>.
- [30] Palumbo A, Offidani M, Patriarca F, et al. Bendamustine for the treatment of multiple myeloma in first-line and relapsed-refractory settings: a review of clinical trial data. *Leuk Lymphoma* 2015;56:559-567.
- [31] van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011;37:266-283.
- [32] Usmani SZ, Lonial S. Novel drug combinations for the management of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14Suppl:S71-S77.
- [33] Romano A, Conticello C, Cavalli M, et al. Salvage therapy of multiple myeloma: the new generation drugs. *Biomed Res Int* 2014;2014:456037.
- [34] Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28:525-542.
- [35] Jurczyszyn A, Legieć W, Helbig G, et al. New drugs in multiple myeloma - role of carfilzomib and pomalidomide. *Contemp Oncol* 2014;18:17-21.
- [36] Harousseau JL. Thalidomide in multiple myeloma: past, present and future. *Future Oncol* 2006;2:577-589.
- [37] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063-3067.
- [38] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.